Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 E

Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **12**
Abkürzungsverzeichnis **13**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 18
4.2 Methodik 30
4.2.1 Fragestellung 30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 33
4.2.3 Informationsbeschaffung 36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 43
4.2.5.3 Meta-Analysen 50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 71
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 86
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 87
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT CA209-067 88
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität 88
4.3.1.3.1.2 Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 114
4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS 128

4.3.1.3.1.4 Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ... 145
4.3.1.3.1.5 Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D ... 158
4.3.1.3.1.6 Endpunkte Verträglichkeit ... 169
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT CA209-067 ... 186
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) ... 190
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 ... 194
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS ... 244
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ... 253
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit ... 290
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – CA209-067 ... 313
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 320
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 320
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 320
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 321
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 321
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 321
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 324
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 324
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 324
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 325
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 325
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 325
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 326
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 327
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 327
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 327
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 327
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 327
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 328
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 328
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 329
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 329
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 330
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 345
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 345
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 345

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 346
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 346
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 346
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 347
4.7 Referenzliste ... 348
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 355
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 360
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 364
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 365
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 379
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 391
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen für Endpunkte Verträglichkeit aus CA209-067 ... 418

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung 19

Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-067 22

Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung 35

Tabelle 4-4: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen: RCT CA209-067 58

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossene Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – RCT CA209-067 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76

Tabelle 4-12: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation) 86

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT 87

Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität 89

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in CA209-067 (Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation) 89

Tabelle 4-17: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-067 (Gesamtpopulation) 90

Tabelle 4-18: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 92

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-067 (Gesamtpopulation) 95

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 96

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 99

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) ... 100
Tabelle 4-23: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) ... 103
Tabelle 4-24: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) ... 104
Tabelle 4-25: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) ... 109
Tabelle 4-26: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) ... 110
Tabelle 4-27: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen aus CA209-067 (Gesamtpopulation) . 111
Tabelle 4-28: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) ... 112
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 ... 114
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome, EORTC QLQ-C30) in CA209-067 (Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation) ... 115
Tabelle 4-31: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (Gesamtpopulation) ... 116
Tabelle 4-32: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) ... 119
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 122
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 123
Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) ... 125
Tabelle 4-36: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) ... 126
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS ... 128
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) in CA209-067 (Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation) ... 129
Tabelle 4-39: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (Gesamtpopulation) ... 130
Tabelle 4-40: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) ... 133

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) 136

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) 137

Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 138

Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 139

Tabelle 4-45: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 145

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in CA209-067 (Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation) 146

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) 147

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) 148

Tabelle 4-49: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 150

Tabelle 4-50: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 151

Tabelle 4-51: Operationalisierung von generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D 158

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für generische Lebensqualität (EQ-5D) in CA209-067 (Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation) 159

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) 160

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) 161

Tabelle 4-55: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 162

Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 163

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE) 169

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte Verträglichkeit (UE) in CA209-067 (Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation) 173

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 174

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 175

Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-067 (Gesamtpopulation)– Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) 176

Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) 177

Tabelle 4-63: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse über die Zeit aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 178

Tabelle 4-64: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse über die Zeit aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 179

Tabelle 4-65: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 180

Tabelle 4-66: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 181

Tabelle 4-67: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des NW 183

Tabelle 4-68: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des NW 184

Tabelle 4-69: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-067) 187

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation) 190

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 191

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 192

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 192

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) 194

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) 196

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 198
Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 201
Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen für Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 204
Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 207
Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 209
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 211
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 213
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 215
Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 218
Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 221
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 224
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 228
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 231
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 234
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 237
Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 239
Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 240
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 242
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 244

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 245

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 247

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 250

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 253

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 254

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 256

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 259

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 262

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 265

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 268

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 271

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 274

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen für Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 277

Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen für Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 279

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen für Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 281

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM) ... 283

Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen für Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM) ... 286

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte Verträglichkeit – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation) ... 290

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte Verträglichkeit – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) ... 291

Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen für Endpunkt Jegliches UE aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 293

Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen für Endpunkt Jegliches UE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 296

Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 298

Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 300

Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 303

Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 305

Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 308

Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 310

Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche – entfällt 321

Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – entfällt 322

Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – entfällt 322

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche – entfällt 323

Tabelle 4-126: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche – entfällt 323

Tabelle 4-127: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien – entfällt 325

Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – entfällt 325

Tabelle 4-129: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien – entfällt 326

Tabelle 4-130: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen – entfällt 328

Tabelle 4-131: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-067 332

Tabelle 4-132: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 345

Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-067 379

Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-067 392

Tabelle 4-135: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für Endpunkte häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 418

Tabelle 4-136: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für Endpunkte häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 422

Tabelle 4-137: Zusatzanalyse 4: Ergebnisse für Endpunkte häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 426

Tabelle 4-138: Zusatzanalyse 4: Ergebnisse für Endpunkte häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 428

Tabelle 4-139: Zusatzanalyse 5: Ergebnisse für Endpunkte häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 430

Tabelle 4-140: Zusatzanalyse 5: Ergebnisse für Endpunkte häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 435

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 97

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 98

Abbildung 4: Hazard Ratios (HR) zum Gesamtüberleben (OS) über die Zeit aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 101

Abbildung 5: Hazard Ratios (HR) zum Gesamtüberleben (OS) über die Zeit aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 102

Abbildung 6: Zusatzanalyse 1: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 106

Abbildung 7: Zusatzanalyse 1: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 107

Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 113

Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 128

Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 141

Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 143

Abbildung 12: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 144

Abbildung 13: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 154

Abbildung 14: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 156

Abbildung 15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 157

Abbildung 16: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) 165

Abbildung 17: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) 167

Abbildung 18: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 168

Abbildung 19: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 185

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
AD	Absolute Differenz
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ARR	Absolute Risikoreduktion
AUC	Area under the curve
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BOR	Bestes Ansprechen insgesamt (Best Overall Response)
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
BRAF-mutiert	BRAF-V600-mutiert
BRAF-wildtyp	BRAF-V600-wildtyp
BRAFwt	BRAF-V600-wildtyp
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete response)
CRF	Datenerhebungsformular (Case Report Form)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee)
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Objective Response)
E	Einschlusskriterium
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30

Abkürzung	Bedeutung
EP	Endpunkt
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EQ-5D-VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visueller Analogskalenwert
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
Ipi	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRRC	Unabhängiges radiologisches Bewertungskomitee (Independent Radiology Review Committee)
irUE	Immunvermittelte(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
ITT	Intention-to-treat
i.v.	intravenös
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
MAPKK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK/NRAS	Mitogen-Activated Protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK)/Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
mg	Milligramm
MID	Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference)
ml	Milliliter

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl randomisierter Patienten bzw. Anzahl ausgewerteter Patienten
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
NCI	National Cancer Institute
Nivo	Nivolumab
N.M.E.	Nicht sinnvoll schätzbar
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	Progression (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Bevorzugte Begriffe (Preferred Terms)
qm	Quadratmeter
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
RRR	Kehrwert des relativen Risikos
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	**Bedeutung**
SMD	Standardisierte Mittlere Differenz
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STROBE	The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
TTOR	Zeit bis zum Eintreten von objektivem Ansprechen (Time to Objective Response)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
ULN	Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)
2 * ULN	2-facher ULN
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health
wt	Wildtyp
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

Nivolumab ist in Deutschland u.a. zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab [1].

In diesem Dossier soll gemäß dem ersten befristeten Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 15.12.2016 [2, 3] folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei Behandlung von therapienaiven Erwachsenen mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) – im Folgenden abgekürzt als „fortgeschrittenen“ – Melanomen mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor mit 1 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht (KG) kombiniert mit 3 mg Ipilimumab pro kg KG alle 3 Wochen für insgesamt jeweils 4 Dosen gefolgt von 3 mg Nivolumab pro kg KG alle 2 Wochen [1] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis einer randomisierten klinischen Studie?

Die Population für das vorliegende Dossier umfasst gemäß o.g. Beschluss des G-BA zu der Intervention Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab somit therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFwt-Teilpopulation).

Der G-BA änderte in diesem Beschluss die ZVT für die BRAFwt-Teilpopulation von Ipilimumab in Nivolumab oder Pembrolizumab. Für das vorliegende Dossier wird Nivolumab als ZVT herangezogen.

Die Fragestellung wird durch die randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT) CA209-067 beantwortet. Die Gesamtpopulation der Studie umfasst sowohl Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor als auch mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor. Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifier keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar [1, 4]. So zeigte sich in der RCT CA209-067 kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF Status (Abschnitt 4.3.1.3.2) und die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation (Abschnitt 4.3.1.3). Ein unterschiedlicher Effekt der Behandlungen zwischen den Subgruppen ist somit nicht belegt und folglich stellt der BRAF Status keinen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis dar. Daher können die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die BRAFwt-Teilpopulation herangezogen werden und aufgrund der größeren Aussagesicherheit durch die größere Anzahl an Patienten erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens für die BRAFwt-Teilpopulation anhand ebendieser Ergebnisse. Die Ergebnisse für die vom G-BA für das vorliegende Dossier definierte **BRAFwt-Teilpopulation** werden ergänzend zu den Ergebnissen der **Gesamtpopulation** dargestellt (Abschnitt 3.1 in Modul 3 E vom 14.06.2017).

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gemäß Zulassung (1 mg Nivo pro kg KG kombiniert mit 3 mg Ipi pro kg KG alle 3 Wochen für insgesamt jeweils 4 Dosen gefolgt von 3 mg Nivo pro kg KG alle 2 Wochen)	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	Nivolumab oder Pembrolizumab	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
E4 Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Generische Lebensqualität • Verträglichkeit	A4 Endpunkte (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	A6 Studiendauer (E6) nicht erfüllt
E7 Sprache	Keine Einschränkung	A7 Sprache (E7) nicht erfüllt
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; Ipi = Ipilimumab; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; Nivo = Nivolumab; RCT = randomisierte kontrollierte Studie		

Ausgeschlossen wurden Studien, die nicht den oben genannten Einschlusskriterien entsprachen sowie zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen, 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 vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden die Kategorien hohe, mäßige und geringe Ergebnissicherheit gemäß dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen [5].

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 in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG [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 in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der ZVT Nivolumab wurden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten pro Endpunktkategorie in der eingeschlossenen RCT herangezogen:

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS).
- **Morbidität**
  - Krankheitsbedingte Symptome gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30 (EORTC QLQ-C30):
    Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten.
  - Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D).
- **Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30:
    Physikalische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, gesundheitlicher Status insgesamt.

- Generische Lebensqualität gemessen mit dem Fragebogen EQ-5D: EQ-5D-Index-Wert (utility score).

- **Verträglichkeit**
  - Jegliches unerwünschte Ereignis (UE), UE Grad 3-4, Schwerwiegendes 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 in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur ZVT Nivolumab wurde anhand der RCT CA209-067 für patientenrelevante Endpunkte gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) nachgewiesen.

In der RCT CA209-067 zeigte sich kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF Status (Abschnitt 4.3.1.3.2) und die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation (Abschnitt 4.3.1.3). Daher können die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Bewertung der BRAFwt-Teilpopulation herangezogen werden und somit werden diese aufgrund der größeren Aussagesicherheit durch die größere Anzahl an Patienten für die Ableitung des Zusatznutzens für die BRAFwt-Teilpopulation verwendet. Die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation dargestellt.

In Tabelle 4-2 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der ZVT Nivolumab für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund der noch zu kurzen Beobachtungsdauer für eine valide Aussage zum Gesamtüberleben für den Vergleich Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab derzeit ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser basiert auf einer Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für den Endpunkt Mortalität insgesamt, insbesondere durch einen positiven Trend für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des Langzeitüberlebens sowie einer Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens und einem verbesserten Ansprechen. Der Nachteil für die Endpunkte Verträglichkeit wirkt sich nicht in einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu Nivolumab aus. Zudem sind die UE i.d.R behandelbar und ein Großteil der Patienten profitiert auch nach einem Therapieabbruch wegen UE von einem lang anhaltenden Ansprechen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-067

Endpunkt RCT	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Mortalität		
Gesamtpopulation	Gesamtüberleben HR = 0,889 (0,700; 1,130) Mediane Überlebenszeiten (Monate): N.A. vs. N.A. 24-Monats-Überlebensrate: 64,2 % (58,5; 69,2) vs. 58,7 % (53,0; 64,0) Progressionsfreies Überleben: HR = 0,773 (0,628; 0,952) Objektive Ansprechrate: 58,9 % (53,3; 64,4) vs. 44,6 % (39,1; 50,3) RR = 1,32 (1,13; 1,53)	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
BRAFwt-Teilpopulation	*Gesamtüberleben* *HR = 0,936 (0,708; 1,237)* *Mediane Überlebenszeiten (Monate):* *N.A. vs. N.A.* *24-Monats-Überlebensrate:* *61,2 % (54,2; 67,4) vs. 56,6 % (49,7; 62,9)* *Progressionsfreies Überleben:* *HR = 0,828 (0,642; 1,067)* *Objektive Ansprechrate:* *54,5 % (47,5; 61,3) vs. 47,2 % (40,4; 54,1)* *RR = 1,15 (0,96; 1,38)*	

Endpunkt RCT	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Morbidität		
Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM)		
Gesamtpopulation	Diarrhoe[(1)]: klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivo+Ipi: mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 4,8 (3,0; 6,5) Hedges‘ g = 0,47 (0,29; 0,65) In der Sensitivitätsanalyse (Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied und bestätigte somit nicht das Ergebnis der Hauptanalyse. Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi bei den anderen für die Morbidität relevanten Symptomskalen.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
BRAFwt-Teilpopulation	*Diarrhoe[(1)]:* *klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivo+Ipi:* *mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 5,3 (3,2; 7,5)* *Hedges‘ g = 0,52 (0,31; 0,74)* *In der Sensitivitätsanalyse (Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied und bestätigte somit nicht das Ergebnis der Hauptanalyse.* *Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi bei den anderen für die Morbidität relevanten Symptomskalen.*	
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MMRM)		
Gesamtpopulation	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
BRAFwt-Teilpopulation	*Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.*	

Endpunkt RCT	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM)		
Gesamtpopulation *BRAFwt-Teilpopulation*	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi. *Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.*	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D (MMRM)		
Gesamtpopulation *BRAFwt-Teilpopulation*	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi. *Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.*	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
Jegliches UE Gesamtpopulation *BRAFwt-Teilpopulation*	HR = 1,369 (1,164; 1,611) *HR = 1,408 (1,157; 1,713)*	Schaden: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
UE Grad 3-4[(2)] Gesamtpopulation *BRAFwt-Teilpopulation*	HR = 2,276 (1,869; 2,772) *HR = 2,356 (1,855; 2,992)*	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegende UE (SUE) Gesamtpopulation *BRAFwt-Teilpopulation*	HR = 2,701 (2,178; 3,350) *HR = 2,927 (2,244; 3,817)*	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Therapieabbruch wegen UE Gesamtpopulation *BRAFwt-Teilpopulation*	HR = 3,895 (2,789; 5,439) *HR = 4,206 (2,766; 6,396)*	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt RCT	Nivo+Ipi vs. Nivo Effektschätzer (95 %-KI)	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala (1) Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch in der Kombination mit Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE [1]. (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 in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- <u>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Gesamtüberleben</u>

  Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

  Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde die für einen formellen Vergleich des OS benötigte Anzahl an Ereignissen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) noch nicht erreicht. Der formelle Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab war in der Studie CA209-067 nicht geplant. Auf Basis der für den Vergleich vs. Ipilimumab berechneten Ereignisse wurden nur ca. 60 % für den Vergleich vs. Nivolumab erreicht, so dass es für diesen Vergleich noch zu früh ist, um die Überlegenheit von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab zeigen zu können.

  Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, aber ein positiver Trend zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab: HR = 0,89 (95 %-KI: 0,70; 1,13). Die mediane Überlebenszeit wurde weder in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe noch in der Nivolumab-Gruppe erreicht.

  Für die 24-Monats-Überlebensrate zeigte sich für die Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit 64,2 % (95 %-KI: 58,5; 69,2) ein numerischer Vorteil gegenüber der Nivolumab-Gruppe mit 58,7 % (95 %-KI: 53,0; 64,0). In der Analyse der Hazard Ratio (HR) über die Zeit bis Monat 24 zeigte sich ab Monat 3 ein HR kleiner als 1 und damit zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab.

Sowohl für das Progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) als auch für die Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab:

- PFS:
  HR = 0,77 (95 %-KI: 0,63; 0,95)
  Medianer progressionsfreier Überlebensvorteil: 4,86 Monate

- ORR:
  RR = 1,32 (95 %-KI: 1,13; 1,53)
  58,9 % (95 %-KI: 53,3; 64,4) vs. 44,6 % (95 %-KI: 39,1; 50,3)

Weiterhin ist hervorzuheben, dass das partielle Ansprechen mit 41,7 % in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe deutlich höher war als in der Nivolumab-Gruppe mit 29,7 %.

Bei Betrachtung aller Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität insgesamt bestätigt sich, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben derzeit noch zu unreif für eine abschließende Beurteilung des Vergleichs Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab sind. Insbesondere das noch nicht erreichte mediane Überleben, die Überlebensraten sowie die HR über die Zeit untermauern den Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab beim Gesamt- und Langzeitüberleben sowie das Erfordernis einer längeren Beobachtungsdauer zur Aufdeckung statistisch signifikanter Vorteile beim Gesamtüberleben zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Zudem sind die deutlichen Vorteile beim Progressionsfreien Überleben und dem objektiven Ansprechen hervorzuheben. Diese sind insbesondere bei noch unreifen Ergebnissen zum Gesamtüberleben aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer für eine immunonkologische Therapie mit eher langfristigen Wirkungsaspekten von großer Bedeutung. Weiterhin spielt das Ansprechen für den klinischen Einsatz der Kombinationstherapie aus Sicht der Ärzte gerade in der Erstlinientherapie eine entscheidende Rolle.

- <u>Zusatznutzen für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 sowie Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS nicht nachgewiesen</u>

  Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

  Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) zeigte sich mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) nur für eine der 9 Symptomskalen ein klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab:

  Diarrhoe:
  mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 4,8 (95 %-KI: 3,0; 6,5)
  Hedges‘ g = 0,47 (95 %-KI: 0,29; 0,65)

Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch in der Kombination mit Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE [1], wodurch sich der klinisch relevante Unterschied für diese Morbiditätsskala begründen lässt. Bei einer intensiven Beobachtung des Patienten, einer frühzeitigen Diagnose des UE sowie dessen frühzeitiger und konsequenter Behandlung ist ein Umgang mit diesem UE in der klinischen Praxis durchaus möglich. In der Sensitivitätsanalyse der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference, MID) zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich zudem kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab und bestätigte somit nicht das Ergebnis der Hauptanalyse.

Für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) zeigte sich mit dem MMRM kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab.

- Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 sowie die generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert nicht nachgewiesen

  Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

  Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich mit dem MMRM für keine der 6 Funktionsskalen ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab.

  Für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) zeigte sich mit dem MMRM kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab.

- Hinweis auf einen geringen Schaden für Jegliches UE sowie Hinweis auf einen erheblichen Schaden für UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE

  Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

  Für alle 4 UE-Kategorien zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab (Effektschätzer siehe Tabelle 4-2).

  Diese Ergebnisse wurden durch die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) und die Zusatzanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzbeimittelnebenwirkungen (NW) bestätigt.

  Jedoch traten vermehrte UE primär in den ersten 4 Zyklen während der Hinzugabe von Ipilimumab auf. Schon im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten ging die Anzahl neu auftretender UE in der Kombinationstherapie deutlich zurück bis sich kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen zeigte. Im Zeitraum zwischen 6 und 9 Monaten

war die Anzahl sogar zu Gunsten der Kombinationstherapie verschoben. Insgesamt traten nach 6 Monaten kaum noch neue UE auf.

Der Teil der Patienten, der die Therapie wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab sehr früh abbrach, hatte jedoch trotzdem die Chance auf ein langes Ansprechen und so zeigte sich eine ORR von 63,9 % (95 %-KI: 55,6; 71,7) im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und von 59,6 % (95 %-KI: 45,8; 72,4) im Nivolumab-Arm. Dieses Ansprechen hielt jedoch unter der Kombinationstherapie deutlich länger an. So waren es 61,7 % vs. 52,9 %, die ein lang anhaltendes Ansprechen hatten.

Die Ergebnisse für die ergänzend dargestellte BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Abweichungen in den Ergebnissen lassen sich durch die geringere Patientenzahl in der BRAFwt-Teilpopulation erklären. Zudem gibt es für das Subgruppenmerkmal BRAF Status keinen Beleg für eine Effektmodifikation (Abschnitt 4.3.1.3.2). Folglich gelten die Ergebnisse der Gesamtpopulation. Dies gilt für alle aufgeführten Endpunkte.

Dem aufgrund der noch unreifen Daten zum Gesamtüberleben derzeitig noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität steht der erhebliche Schaden in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber. Für den Zusatznutzen in der Gesamtschau sind hinsichtlich des Schadens in der Kategorie Verträglichkeit folgende Aspekte von Bedeutung:

- Es gibt keinerlei Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität durch die UE im Vergleich zu Nivolumab.
- UE treten primär in den ersten 3 bis 6 Monaten während der Kombinationsphase auf. Danach treten insgesamt sehr wenig UE auf, und die Anzahl ist entsprechend der Nivolumab-Monotherapie.
- Ein großer Teil der Patienten, der die Therapie wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab sehr früh abbricht, profitiert auch nach Therapieabbruch von einem lang anhaltenden Ansprechen.
- Ein großer Teil der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom erhält im Laufe der Behandlung nach Progress unter einem PD-1-inhibierenden Antikörper als Folgetherapie Ipilimumab [6] und somit de facto eine Sequenztherapie aus PD-1-inhibierendem Antikörper gefolgt von Ipilimumab, die ebenfalls mit einer erhöhten Belastung der Patienten durch UE verbunden ist [7].
- Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab und Ipilimumab ist über viele Jahre hinweg gut untersucht [1, 4, 8] und auch zukünftig Gegenstand umfassender Forschungsaktivitäten von Bristol-Myers Squibb (B-MS). Aus den daraus gewonnenen Erfahrungen konnten bereits wirkungsvolle Behandlungsalgorithmen abgeleitet werden [1, 4], die sich in der klinischen Routine über eine lange Zeit bewährt haben und eine wertvolle Grundlage für den Umgang mit den UE unter der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab darstellen.

- Umfangreiche Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit UE der Kombinationstherapie sind in der Fachinformation von Nivolumab [1] sowie in den gemäß Risk Management Plan erstellten und vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) genehmigten Arztbroschüre [9] und Patientenkarte [10] zu finden.

- Ein geeignetes Management im Umgang mit UE in der klinischen Praxis (intensive Beobachtung des Patienten, frühzeitige Diagnose sowie frühzeitige und konsequente Behandlung der UE) kann u.U. einen Therapieabbruch wegen UE verhindern.

- Im Falle einer Unterbrechung der Therapie aufgrund von UE besteht nach deren erfolgreicher Behandlung, i.d.R. mit Glucocorticoiden bei immunvermittelten UE (irUE), die Option, die Therapie fortzuführen [8]. Dies muss allerdings im Einzelfall nach dem Zustand des Patienten und dem Schweregrad des UE unter Beachtung der diesbezüglichen Angaben in der Fachinformation entschieden werden [1].

- Mit Ausnahme der endokrinen irUE sind die Ereignisse bei unmittelbarer und konsequenter Anwendung der bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement zumeist reversibel. Irreversible endokrine UE können in aller Regel mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden [1, 8].

Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend. Weiterhin gehen die UE im Allgemeinen nicht mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu Nivolumab einher.

Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene wurde eine Reihe von Limitationen berücksichtigt ([5], Abschnitt 4.2.5.5). Demnach sind die Ergebnisse insbesondere dann nicht interpretierbar, wenn bestimmte Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen oder keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation vorliegt. In diesen Fällen ist daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigten bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Belege für eine 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.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Resultierend insbesondere aus der noch zu kurzen Beobachtungsdauer für den Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab ist eine abschließende Beurteilung der positiven und negativen Effekte derzeit nicht möglich. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen einen positiven Trend für Nivolumab+Ipilimumab, der durch das noch nicht erreichte mediane Überleben, den numerischen Vorteil bei der 24-Monats-Überlebensrate und die HR im Zeitverlauf sowie die signifikanten Vorteile für das Progressionsfreie Überleben und die Objektive Ansprechrate bestätigt wird. Etwas reifere Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden zeitnah auf Basis des im Mai 2017 erfolgten 36-Monats-Datenschnitts vorliegen. Das insbesondere durch die langfristigen Wirkungsaspekte des immunonkolgischen Therapieansatzes begründete Erfordernis einer mehrjährigen Beobachtungsdauer für eine valide Aussage zum Gesamtüberleben könnte mit dem voraussichtlich nach 5 Jahren Nachbeobachtung erfolgenden Datenschnitt erfüllt werden. Auch die European Medicines Agency (EMA) weist auf den hohen Anteil zensierter Patienten (59 % im Nivolumab+Ipilimumab-Arm) in der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt des 28-Monats-Datenschnitts im September 2016 hin und fordert deshalb die Einreichung der Daten aus dem Datenschnitt nach 5 Jahren Nachbeobachtung, sobald diese vorliegen [11]. Zum jetzigen Zeitpunkt wird der Zusatznutzen somit in der Gesamtschau noch als „nicht quantifizierbar“ 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.

Nivolumab ist in Deutschland u.a. zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab [1].

In diesem Dossier soll gemäß dem ersten befristeten Beschluss des G-BA zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 15.12.2016 [2, 3] folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei Behandlung von therapienaiven Erwachsenen mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) – im Folgenden abgekürzt als „fortgeschrittenen“ – Melanomen mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor mit 1 mg Nivolumab pro kg KG kombiniert mit 3 mg Ipilimumab pro kg KG alle 3 Wochen für insgesamt jeweils 4 Dosen gefolgt von 3 mg Nivolumab pro kg KG alle 2 Wochen [1] gegenüber der ZVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis einer randomisierten klinischen Studie?

Populationen, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientyp

Die Population für das vorliegende Dossier umfasst gemäß dem ersten Beschluss des G-BA zu der Intervention Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 15.12.2016 [2, 3] therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFwt-Teilpopulation).

Der G-BA änderte in diesem Beschluss die ZVT für die BRAFwt-Teilpopulation von Ipilimumab in Nivolumab oder Pembrolizumab. Für das vorliegende Dossier wird Nivolumab als ZVT herangezogen.

Die Fragestellung wird durch die RCT CA209-067 beantwortet. Die Gesamtpopulation der Studie umfasst sowohl Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor als auch mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor. Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifier keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar [1, 4]. So zeigte sich in der RCT CA209-067 kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF Status (Abschnitt 4.3.1.3.2) und die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation (Abschnitt 4.3.1.3). Ein unterschiedlicher Effekt der Behandlungen zwischen den Subgruppen ist somit nicht belegt und folglich stellt der BRAF Status keinen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis dar. Daher können die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die BRAFwt-Teilpopulation herangezogen werden und aufgrund der größeren Aussagesicherheit durch die größere Anzahl an Patienten erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens für die BRAFwt-Teilpopulation anhand ebendieser Ergebnisse. Die Ergebnisse für die vom G-BA für das vorliegende Dossier definierte **BRAFwt-Teilpopulation** werden ergänzend zu den Ergebnissen der **Gesamtpopulation** dargestellt (Abschnitt 3.1 in Modul 3 E vom 14.06.2017).

Die Fragestellung wird anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene und generische Lebensqualität sowie Verträglichkeit untersucht:

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- **Morbidität**
  - Krankheitsbedingte Symptome gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
    - Fatigue
    - Übelkeit und Erbrechen
    - Schmerz
    - Dyspnoe
    - Schlaflosigkeit
    - Appetitminderung
    - Obstipation
    - Diarrhoe
    - Finanzielle Schwierigkeiten
  - Gesundheitszustand gemessen mit der VAS des Fragebogens EQ-5D
- **Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
    - Physikalische Funktion
    - Rollenfunktion
    - Emotionale Funktion
    - Kognitive Funktion
    - Soziale Funktion
    - Gesundheitlicher Status insgesamt
  - Generische Lebensqualität gemessen mit dem Fragebogen EQ-5D
    - EQ-5D-Index-Wert (utility score)
- **Verträglichkeit**
  - Jegliches unerwünschte Ereignis (UE)
  - UE Grad 3-4
  - Schwerwiegendes UE (SUE)
  - Therapieabbruch wegen UE

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (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 vorliegenden Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag [5].

Patientenpopulation

Es wurden gemäß der Fragestellung für das vorliegende Dossier Studien eingeschlossen mit therapienaiven erwachsenen Patienten (Alter $\geq$ 18 Jahre) mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen.

Intervention

Gemäß Zulassung von Nivolumab [1] wurden Studien bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Melanomen eingeschlossen, die folgende Intervention untersuchen:

- 1 mg Nivolumab pro kg KG intravenös (i.v.) über 60 Minuten kombiniert mit 3 mg Ipilimumab pro kg KG i.v. über 90 Minuten alle 3 Wochen für insgesamt jeweils 4 Dosen gefolgt von 3 mg Nivolumab pro kg KG i.v. über 60 Minuten alle 2 Wochen bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Eintreten von inakzeptabler Toxizität.

Vergleichstherapie

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur ZVT wurden als Einschlusskriterium für Studien Nivolumab [1] oder Pembrolizumab [12, 13], jeweils in der zugelassenen Dosierung, als Vergleichstherapien (Komparator in der Studie) definiert.

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

Endpunkte

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium bezüglich Endpunkte als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens einem der in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte 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 fortgeschrittenen Melanom 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, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

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

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gemäß Zulassung (1 mg Nivo pro kg KG kombiniert mit 3 mg Ipi pro kg KG alle 3 Wochen für insgesamt jeweils 4 Dosen gefolgt von 3 mg Nivo pro kg KG alle 2 Wochen)	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	Nivolumab oder Pembrolizumab	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
E4 Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Generische Lebensqualität • Verträglichkeit	A4 Endpunkte (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	A6 Studiendauer (E6) nicht erfüllt
E7 Sprache	Keine Einschränkung	A7 Sprache (E7) nicht erfüllt
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; Ipi = Ipilimumab; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; Nivo = Nivolumab; RCT = randomisierte kontrollierte Studie		

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 4.3.2.1.3.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 21.03.2017 den Vorgaben entsprechend 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 4.3.2.1.3.2) 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 (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 Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 21.03.2017 den Vorgaben entsprechend in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. 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 X7) 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 Abschnitt 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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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 den obenstehenden Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) der eingeschlossenen Studie 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 Intention-to-treat (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“ diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen [5]:

- *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 [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 epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

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

Bei der Bewertung im Hinblick auf die dargestellten Ergebnisse wird – entsprechend den Vorgaben des CONSORT-Statements – v.a. der Patientenfluss berücksichtigt, d.h. die Zahl der tatsächlich eingeschlossenen und randomisierten Patienten, der tatsächlich behandelten Patienten sowie die Zahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Studienabbrüche und ggf. Therapiewechsel sind präzise beschrieben. Angaben zum Zeitraum der Durchführung der

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

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 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

Die in der relevanten Studie behandelten Patienten umfassen erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die zuvor noch keine antineoplastische systemische Therapie gegen das fortgeschrittene Melanom erhalten haben und entweder einen BRAF-V600-mutierten oder einen BRAF-V600-wildtyp Tumor aufwiesen.

Für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind – unabhängig von Vorliegen und Art einer möglichen Vorbehandlung – verschiedene prognostische Faktoren bekannt. Durch diese können die Ergebnisse interventioneller Studien beeinflusst werden (siehe auch Abschnitt 3.2.1 in Modul 3 E vom 14.06.2017). Neben diesen prognostisch relevanten Faktoren spielen ggf. weitere Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften eine Rolle, von denen – wie der Serumspiegel der Laktatdehydrogenase (LDH) oder das Vorliegen von Hirnmetastasen [14] – 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 und Tumoreigenschaften, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in der relevanten Studie beschrieben und im vorliegenden Dossier in Subgruppenanalysen untersucht:

- BRAF-V600-Mutationsstatus
- Metastasierungs-Status (M-Status)
- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status
- Hirnmetastasen
- Raucher
- Serumspiegel der LDH
- Stadium der Erkrankung nach AJCC (American Joint Committee on Cancer) (Stadium III, Stadium IV)
- PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) Status

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV [15] wurden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber den ZVT gemäß § 3 Abs. 2 und 1 des 5. Kap. Verfahrensordnung (VerfO) [16] Ergebnisse bezüglich folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, generische Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen:

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- **Morbidität**
  - Krankheitsbedingte Symptome gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
    - Fatigue
    - Übelkeit und Erbrechen
    - Schmerz
    - Dyspnoe
    - Schlaflosigkeit
    - Appetitminderung
    - Obstipation
    - Diarrhoe
    - Finanzielle Schwierigkeiten
  - Gesundheitszustand gemessen mit der VAS des Fragebogens EQ-5D

- **Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
    - Physikalische Funktion
    - Rollenfunktion
    - Emotionale Funktion
    - Kognitive Funktion
    - Soziale Funktion
    - Gesundheitlicher Status insgesamt
  - Generische Lebensqualität gemessen mit dem Fragebogen EQ-5D
    - EQ-5D-Index-Wert (utility score)
- **Verträglichkeit**
  - Jegliches unerwünschte Ereignis (UE)
  - UE Grad 3-4
  - Schwerwiegendes UE (SUE)
  - Therapieabbruch wegen UE

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie und insbesondere bei Patienten mit soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium, die unbehandelt häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben, unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel [17, 18].

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 (HR) werden Überlebensraten aus der Kaplan-Meier-Kurve für bestimmte Zeitintervalle dargestellt (z.B. 1-Jahres-Überlebensrate). Speziell für Immunonkologika beschreiben Überlebensraten als zusätzliche Maßzahl zum HR sehr gut das mögliche Langzeitüberleben der Patienten. Als weitere Analyse wird der Verlauf des HR über die Zeit inklusive 95 %-Konfidenzintervallen (KI) bis Monat 24 grafisch dargestellt.

Weitere Erläuterungen zu Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

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

Morbidität

Krankheitsbedingte Symptome – EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die therapeutische Veränderung tumorbedingter Symptome während bzw. durch eine Arzneimitteltherapie ist eindeutig ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Morbidität wurde in den eingeschlossenen Studien anhand folgender Symptome beurteilt: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die Symptomskalen des häufig genutzten onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0. Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Dabei bedeuten höhere Werte auf einer Skala eine Verschlechterung der Symptome [19]. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen [20] erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln bzgl. der Morbidität durch den G-BA beurteilt worden: Für Afatinib [21] und Crizotinib [22] jeweils bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) sowie für Ruxolitinib bei der Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen [23, 24].

Gesundheitszustand – VAS des EQ-5D

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. Das Instrument ist auch bei onkologischen Indikationen reliabel und valide [25-27]. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem validen Patientenfragebogen erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen des onkologischen Arzneimittels Afatinib bei Behandlung von NSCLC bzgl. der Lebensqualität durch den G-BA beurteilt worden [21].

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30

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 der eingeschlossenen Studie anhand folgender Endpunkte beurteilt: Physikalische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion sowie gesundheitlicher Status insgesamt.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die Funktionsskalen des häufig genutzten onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0. Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zur Skala gesundheitlicher Status insgesamt) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Dabei bedeuten höhere Werte auf einer Skala eine Verbesserung der Funktionen [19]. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen [20] erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den G-BA beurteilt worden: Für Afatinib [21] und Crizotinib [22] jeweils bei der Behandlung des NSCLC sowie für Ruxolitinib bei der Behandlung chronisch myeoloproliferativer Erkrankungen [23, 24].

Generische Lebensqualität – EQ-5D

Patientenrelevanz

Die generische Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im aktuellen Befinden 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 5 Dimensionen und einer eindimensionalen Maßzahl (EQ-5D-Index-Wert) beschreibt. Diese 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Das Instrument ist auch bei onkologischen Indikationen als reliabel und valide anerkannt worden [25-27]. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem validen Patientenfragebogen erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen des onkologischen Arzneimittels Afatinib bei Behandlung von NSCLC bzgl. der Lebensqualität durch den G-BA beurteilt worden [21].

Den Messwerten der 5 Dimensionen des EQ-5D können keine arithmetischen Eigenschaften zugeordnet werden, weswegen diese nicht sinnvoll auswertbar sind (s.u. und Abschnitt 4.2.5.4). Daher werden nur Ergebnisse zum EQ-5D-Index-Wert (utility score) dargestellt.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage (Therapieabbruch wegen UE) bzw. 100 Tage (Jegliches UE, UE Grad 3-4, Schwerwiegendes UE (SUE)) nach Ende der Behandlung auftraten. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu Jeglichem UE, zu UE Grad 3-4, zu SUE sowie zu Therapieabbruch wegen UE. Bei den UE mit Grad 3-4 ist zu beachten, dass für die Patienten generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wurde. Einzige Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. 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 Auswertung erfolgte ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, d.h. die Analysen der UE wurden 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 (System Organ Class, SOC) „*NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)*“, die eindeutig einem Progress der Grunderkrankung des malignen Melanoms zuzuordnen sind, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Dies gilt, in Abgrenzung zu Neoplasien, insbesondere für die vom Prüfarzt als Metastasen dokumentierten Ereignisse, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studien die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit großer Sicherheit dem Melanom zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht ganz eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Eine Übersicht über die Preferred Terms findet sich in der Tabelle mit der Beschreibung der Operationalisierung der UE (Tabelle 4-57).

Die Analyse erfolgte auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis, um die unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Verträglichkeit in den Behandlungsarmen adäquat zu berücksichtigten.

Die Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) sowie die Analyse der UE über die Zeit wurden als Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Analysen zum Besten Ansprechen insgesamt (BOR) und dem Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE, der Arzneimittelnebenwirkungen (NW) sowie der Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der Preferred Terms wurden als Zusatzanalysen

durchgeführt (Darstellung der Inzidenzen in Anhang 4-G). Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Validität

Die Erfassung der oben aufgeführten UE in der eingeschlossenen Studie 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 Verträglichkeit

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde ein 2-seitiger log-rank-Test stratifiziert nach den Randomisierungsstrata verwendet. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach Randomisierungsstrata 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 (AD) der medianen Überlebenszeit in Monaten ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab minus Komparator.

Bei den UE wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage (Therapieabbruch wegen UE) bzw. 100 Tage (Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE) nach Ende der Behandlung für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Verwendung von zeitadjustierten Analysen war aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten in den beiden Therapiearmen der Studie CA209-067 (Tabelle 4-12) notwendig. Die Beobachtungszeit (Behandlungsdauer plus Nachbeobachtungszeit von 30 bzw. 100 Tage) war im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. 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 [28, 29].

Kontinuierliche Endpunkte

Krankheitsbedingte Symptome (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) und generische Lebensqualität (EQ-5D-Index-Wert (utility score))

Ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) wurde für die Analyse der Werteänderung gegenüber dem Ausgangswert verwendet. Differenzen der zugehörigen Schätzer (least square means) sowie standardisierte mittlere Differenzen (SMD) (Hedges' g) inklusive zugehöriger 95 %-KI wurden ermittelt.

Hedges' g wurde wie folgt berechnet: (Differenz der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis der Kleinste-Quadrate Methode von Nivolumab+Ipilimumab minus Komparator) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD), alles mit dem Korrekturfaktor f = 1-[3/(4*(N_NivoIpi+N_Komparator-2)-1)] multipliziert.

Je nach Effektrichtung wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet, um die klinische Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies sollte gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein" angesehen werden konnte [5].

Mit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab in einem Behandlungsregime ergibt sich hier eine besondere Therapieform, da Ipilimumab in der Kombination 4-mal gegeben wird und sich dann eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab als Monotherapie anschließt. Wegen der langen Beobachtungsdauer in der für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT CA209-067 wird die MMRM-Analyse zur Abschätzung des langfristigen mittleren Behandlungseffekts als adäquate Auswertung angesehen und als Hauptanalyse gewählt. Vorteil dieser Methode ist die Einbeziehung aller beobachteten individuellen Daten der Patienten über die Zeit, so dass alle Veränderungen in der Morbidität und Lebensqualität während der gesamten Beobachtungsdauer erfasst werden können.

Für den EORTC QLQ-C30, den EQ-5D VAS und den EQ-5D-Index-Wert existieren zudem validierte Responsekriterien im Sinne individueller MID. Die darauf beruhenden Responderanalysen wurden zur ergänzenden Beurteilung der klinischen Relevanz unter Berücksichtigung der validierten MID bzgl. der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung als Sensitivitätsanalysen durchgeführt; für weitere Erläuterungen siehe Abschnitt 4.2.5.4.

Time-to-event- und kontinuierliche Endpunkte

Der Zusatznutzen wird auf Basis der oben beschriebenen Hauptanalysen abgeleitet. Weitere Erläuterungen zu 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 Effekten[4] 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 verwendet[5] 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 Heterogenität[6] 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.

Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

[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.*

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 Gesamtpopulation bzw. die BRAFwt-Teilpopulation, d.h. ohne Subgruppenanalysen, dargestellt.

Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

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

Das Gesamtüberleben 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 Verzerrungspotenzial. Dieses ist seit der Zulassung des ersten Immunonkologikums Ipilimumab im Jahr 2011 über die letzten Jahre mit der Verfügbarkeit weiterer immunonkologischer sowie zielgerichteter und immer effektiverer Therapieoptionen immens angestiegen. Mit den neuen Therapieoptionen kann zudem ein immer längeres Gesamtüberleben erreicht werden, wodurch eine längere Beobachtungsdauer der Patienten in onkologischen Studien erforderlich wird, um Vorteile neuer Therapieoptionen beim Gesamtüberleben aufzudecken. Vor diesem Hintergrund ist eine alleinige Betrachtung des Gesamtüberlebens nach einer noch relativ kurzen Beobachtungsdauer für eine immunonkologische Therapie mit eher langfristigen Wirkungsaspekten nicht sinnvoll. Aus diesem Grund muss dem Progressionsfreien Überleben (PFS) als relevanter Endpunkt eine deutlich höhere Relevanz beigemessen werden als noch vor einigen Jahren.

Die EMA benennt als relevante Endpunkte in onkologischen Studien neben Heilung und Überleben ebenfalls 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.” [17, 18].

PFS wird von B-MS insbesondere als relevante Analyse zum OS angesehen, sofern Ergebnisse für das OS aufgrund der nötigen längeren Beobachtungsdauer noch nicht vorliegen bzw. noch unreif sind und wegen einer Verzerrung durch Folgetherapien insgesamt in ihrer Aussagekraft limitiert sind – wie im Falle des im Dossier dargestellten Vergleichs von

Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab – oder nur explorativ zu betrachten sind. B-MS nimmt allerdings zur Kenntnis, dass wegen der Erhebung von Progression mittels bildgebender Verfahren (siehe Operationalisierung unten) innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen bestehen [21].

PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression, die vom Studienarzt nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) bestimmt wird, oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am Tage ihres Todes einen Progress hatten. Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Patienten, die keine Beurteilung des Tumorstatus während der Studie aufweisen und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt ihrer Randomisierung zensiert. Patienten, die jegliche Folgetherapie zur Krebsbehandlung erhalten ohne vorherige dokumentierte Progression, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus vor oder mit Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung zensiert. PFS wird analog zur Hauptanalyse für OS analysiert und dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegt der relevante Endpunkt PFS keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

Zusatzanalyse 2: Objektives Ansprechen

Die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, 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 [17, 18]. Nivolumab wurde insbesondere aufgrund des erreichten dauerhaften objektiven Ansprechens von der Food and Drug Administration (FDA) in einem beschleunigten Verfahren für vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im Dezember 2014 in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) zugelassen [30, 31]. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung und der beschleunigten Zulassung durch die FDA wird ORR von B-MS als wichtige Zusatzanalyse angesehen. Weiterhin stellt ORR neben PFS insbesondere nach einer noch relativ kurzen Beobachtungsdauer für eine immunonkologische Therapie mit eher langfristigen Wirkungsaspekten mit gleicher Begründung wie für PFS (siehe Zusatzanalyse 1) einen sehr wichtigen und relevanten Endpunkt dar.

Neben der Analyse von ORR alleine werden zusätzlich auch die Häufigkeiten in den Kategorien des besten Ansprechens (Best Overall Response, BOR) sowie der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen dargestellt. ORR ist definiert als die Anzahl von Patienten mit bestätigtem kompletten Ansprechen (Complete Response, CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (Partial Response, PR) geteilt durch die Gesamtzahl der Patienten, jeweils pro Studienarm. Das objektive Ansprechen wurde vom Prüfarzt bestätigt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.

BOR ist definiert als das beste Ausmaß des Ansprechens, welches im Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der nach RECIST v1.1 objektiv dokumentierten Progression oder dem Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung berichtet wird, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten ohne dokumentierte Progression oder ohne Folgetherapie zur Krebsbehandlung werden alle verfügbaren Messpunkte mit bestätigtem Ansprechen zur Bestimmung der BOR herangezogen. Die BOR wurde vom Prüfarzt bestätigt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.

Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.

Die für binäre Endpunkte relevanten Effektmaße Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR), reversiertes relatives Risiko (RRR; Kehrwert des RR) sowie absolute Risikoreduktion (ARR) von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Komparator jeweils inklusive 95 %-KI wurden nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Randomisierungsstrata berechnet. ARR ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab minus Komparator. Das Ausmaß von BOR als Summe von vollständigem Ansprechen (CR) und partiellem Ansprechen (PR) wird pro Studienarm in Prozent mit 95 %-KI nach Clopper und Pearson dargestellt.

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 ausgewählte Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität

Sensitivitätsanalyse 1 – Krankheitsbedingte Symptome (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) und generische Lebensqualität (EQ-5D-Index-Wert (utility score))

Zur ergänzenden Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse zu den Endpunkten Morbidität und Lebensqualität unter Berücksichtigung eines validierten Responsekriteriums im Sinne einer individuellen MID wird als Sensitivitätsanalyse eine Responderanalyse der Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung mindestens um die MID durchgeführt. In diese Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der 2 Follow-Up-Zeitpunkte ein. Für die Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 liegt eine validierte MID von 10 Einheiten [32], für den EQ-5D-VAS von 7 mm bis 10 mm [27] und für den EQ-5D-Index-Wert von 0,08 Einheiten [27] vor.

Für die Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung um die MID werden die für binäre Endpunkte relevanten Effektmaße Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR), reversiertes relatives Risiko (RRR; Kehrwert des RR) sowie absolute Risikoreduktion (ARR) von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Komparator jeweils inklusive 95 %-KI nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Randomisierungsstrata berechnet. ARR ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab minus Komparator.

Sensitivitätsanalyse 2 – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (Morbidität), gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) und EQ-5D-Index-Wert (utility score) (generische Lebensqualität)

Bei der VAS des EQ-5D (Morbidität), dem gesundheitlichen Status insgesamt (Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30) und dem EQ-5D-Index-Wert (Lebensqualität gemäß EQ-5D) wurde jeweils als weitere Sensitivitätsanalyse die mittlere Werteänderung zur Baseline pro Erhebungszeitpunkt mit einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate bestimmt. Diese Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden grafisch in Form des zeitlichen Verlaufs der jeweiligen mittleren Werteänderung zur Baseline inklusive Standardfehler für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Komparator dargestellt.

Sensitivitäts- und Zusatzanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit

Sensitivitätsanalyse 1: Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

Die Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress), die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, entspricht der für die Studie CA209-067 a priori geplanten Analyse der UE und wird daher als Sensitivitätsanalyse ergänzend zur Hauptanalyse der UE dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Für die Auswertung aller erfassten UE (inkl. Progress) wurden die Analysen der UE nicht um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind.

Die UE inkl. Progress werden analog zur Hauptanalyse als Jegliche UE, als UE Grad 3-4, als SUE sowie als Therapieabbruch wegen UE ausgewertet und dargestellt.

Sensitivitätsanalyse 2: Analyse der UE pro Zeiteinheit

Die Inzidenzen aller erfassten UE, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, wurden für die Zeitintervalle 0-3 Monate, > 3-6 Monate, > 6-9 Monate, > 9-12 Monate und > 12 Monate-Behandlungsende (d.h. Zeitintervall > 3 Monate, maximale Behandlungsdauer 36 Monate) analysiert. Dabei wurden jeweils die Patienten mit einem im zugehörigen Zeitfenster neu auftretenden UE gezählt; Patienten können somit in mehreren Zeitintervallen gezählt werden. Die Analyse wurde für Jegliche UE, UE Grad ≥ 3, SUE sowie Therapieabbruch wegen UE durchgeführt.

Zusatzanalyse 1: Bestes Ansprechen insgesamt und anhaltendes Anprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

Bestes Ansprechen insgesamt (BOR) und der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wurden, wie in Zusatzanalyse 2 für das Gesamtüberleben beschrieben, für die Patienten mit Ansprechen analysiert, die die Therapie aufgrund von UE abbrechen mussten. Dabei wurden UE, die zum Abbruch führten, ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung berücksichtigt.

Zusatzanalyse 2: Arzneimittelnebenwirkungen (NW) zur ergänzenden Beschreibung des Sicherheitsprofils

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

Die NW werden analog zur Hauptanalyse der allgemeinen UE als Jegliche NW, als NW Grad 3-4, als Schwerwiegende NW sowie als Therapieabbruch wegen NW ausgewertet und dargestellt.

Zusatzanalysen 3 bis 5: Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der Preferred Terms (PT)

Der Vollständigkeit halber werden als weitere Zusatzanalysen die Inzidenzen für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm), SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) und Therapieabbrüche wegen UE (alle Inzidenzen ohne Schwellenwert) auf Ebene der Preferred Terms in Anhang 4-G 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-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

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

Die durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-4 zusammengestellt. Das für die Verträglichkeitsendpunkte a priori definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe (< 65 vs. 65 - < 75 vs. 75 - < 85 vs. ≥ 85 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) ist statistisch nicht sinnvoll, weil Patienten doppelt gezählt werden. Dieses Subgruppenmerkmal ist durch die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 vs. ≥ 65) und II (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75) abgedeckt.

Zusätzlich zu den im Studienprotokoll a priori geplanten und festgelegten Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität [33, 34], wurden folgende Subgruppenanalysen zusätzlich (post hoc) definiert und durchgeführt:

- Ethnie II (weiß vs. andere)
- PD-L1 Status I (< 1 % vs. ≥ 1 %)
- PD-L1 Status III (< 10 % vs. ≥ 10 %)

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

Für die Verträglichkeitsendpunkte waren für die Studie CA209-067 in einem studienübergreifenden statistischen Analyseplan (SAP) die als a priori gekennzeichneten Subgruppen definiert [35].

Zusätzlich wurden weitere Subgruppenanalysen definiert und post hoc durchgeführt, die sich an den Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte orientieren (Tabelle 4-4). 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 Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte auf Effektmodifikation gemäß G-BA-VerfO untersuchen zu können.

Insgesamt reflektieren die jeweils 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 neben Alter, Geschlecht, Ethnie und Gesundheitszustand (ECOG Performance Status) insbesondere das Tumorstadium, der Metastasierungsstatus, das Vorliegen von Hirnmetastasen sowie der Serumspiegel der LDH. Zum anderen erlauben sie die Untersuchung von Ländereffekten und Effekten von Tumoreigenschaften.

Tabelle 4-4: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen: RCT CA209-067

Gruppierende Variable **Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)**	**CA209-067**	
	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität[1]	**Verträglichkeit[2]**
BRAF Status lt. CRF[3] ▪ BRAF-Mutation positiv ▪ BRAF-Mutation negativ (Wildtyp)	a priori	post hoc
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF ▪ M0 / M1a / M1b ▪ M1c	a priori	post hoc
Altersgruppe I ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre	a priori	a priori[4]
Altersgruppe II ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 - < 75 Jahre ▪ ≥ 75 Jahre	a priori	a priori[4]
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
Region ▪ USA ▪ Europäische Union ▪ Australien ▪ Rest der Welt	a priori	a priori

Gruppierende Variable **Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)**	**CA209-067**	
	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität(1)	**Verträglichkeit(2)**
ECOG Performance Status ▪ 0 ▪ 1	a priori	post hoc
Hirnmetastasen ▪ ja ▪ nein	a priori	post hoc
Raucher ▪ ja ▪ nein	a priori	post hoc
Serumspiegel der LDH I ▪ ≤ ULN ▪ > ULN	a priori	post hoc
Serumspiegel der LDH II ▪ ≤ 2 * ULN ▪ > 2 * ULN	a priori	post hoc
Stadium der Erkrankung nach AJCC ▪ III ▪ IV	a priori	post hoc
PD-L1 Status I ▪ < 1 % ▪ ≥ 1 %	post hoc	post hoc
PD-L1 Status II ▪ < 5 % ▪ ≥ 5 %	a priori	post hoc
PD-L1 Status III ▪ < 10 % ▪ ≥ 10 %	post hoc	post hoc

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = unerwünschte Ereignisse; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) Gesamtüberleben, krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30). Subgruppenanlysen zur generischen Lebensqualität (EQ-5D-Index-Wert) werden nicht dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.5).

(2) Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE); UE Grad 3-4; Schwerwiegende UE; UE, die zum Therapieabbruch führten; jeweils ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.

(3) Dieses Subgruppenmerkmal wird nur für die Gesamtpopulation betrachtet.

(4) Das für die Verträglichkeitsendpunkte a priori definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe enthält die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I und II.

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.

Der Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) wird vom IQWiG und dem G-BA nicht anerkannt und nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen [3, 36]. B-MS sieht den Endpunkt als patientenrelevant an und stellt daher die Ergebnisse für die Gesamtpopulation und die BRAFwt-Teilpopulation dar; auf Subgruppenanalysen wird aufgrund der Nichtanerkennung des Endpunkts verzichtet.

Time-to-event-Analysen (Mortalität und Verträglichkeit)

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 (Morbidität und Lebensqualität)

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte verwendet. Kovariaten des Modells waren BRAF Status (nur für die Subgruppenanalysen zur Gesamtpopulation), PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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. 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 Interaktions-p-Werte der jeweiligen Tests der Subgruppenanalysen innerhalb einzelner Studien werden tabellarisch je Endpunkt und Subgruppe dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $\geq 0{,}05$ und $< 0{,}2$ (Hinweis auf eine Effektmodifikation) bzw. $< 0{,}05$ (Beleg für eine Effektmodifikation) [5] werden in Form von Tabellen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation und einer zusätzlichen Spalte mit den Interaktions-p-Werten des jeweiligen Tests dargestellt. Alle Subgruppenanalysen, für die sich kein Hinweis auf bzw. kein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte, sind in Modul 5 [37] hinterlegt.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [5] ist ein Interaktions-p-Wert von ≥ 0,05 und < 0,2 als Hinweis auf eine Effektmodifikation anzusehen, ein Interaktions-p-Wert von < 0,05 als Beleg für eine Effektmodifikation. Hinweise auf eine Effektmodifikation sind laut dem aktuellen Entwurf für die Version 5.0 der IQWiG-Methoden nicht mehr relevant und wurden daher dargestellt, aber nicht diskutiert [38].

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Basis der Interaktions-p-Werte war jedoch eine Reihe von Limitationen [5] 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 0,05 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).

Zudem sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann nur sehr vorsichtig interpretierbar, wenn die Patientenzahlen zwischen den Behandlungsgruppen in den Kategorisierungen der Subgruppen sehr ungleich verteilt sind, oder wenn bestimmte Kategorien innerhalb der Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen und daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen ist.

Ableitung von Aussagen

Die Ableitung von Aussagen aus den Effekten, die in den Subgruppen beobachtet wurden, erfolgte daher unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Interaktionstests und deren oben beschriebenen Limitationen zusammen mit einer möglichen medizinischen Rationalen.

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 Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. 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 ist[11].

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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.*

---

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

- *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.*

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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 4.3.2.1.3.2)
– 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 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CA209-037	ja	ja	laufend	12/2012 – 02/2016 (primärer Endpunkt) bzw. voraussichtlich 09/2018 Datenschnitt für ORR 30.04.2014 Datenschnitt Interimsanalyse: 12.11.2014 Finaler Datenschnitt: 29.03.2016	Arm A: Nivolumab Arm B: Investigator's Choice (Dacarbazin oder Carboplatin+Paclitaxel)
CA209-038	nein	ja	laufend	09/2012 – voraussichtlich 12/2017	Part 1: Einarmig Nivolumab Part 2: Einarmig Nivolumab+Ipilimumab Part 3: Arm A: Nivolumab+Ipilimumab Arm B: Nivolumab (zusätzlich war Arm C Ipilimumab geplant; gemäß Amendment 06 vom 23.03.2015 zum Studienprotokoll nicht zu Ende geführt und nicht in die Auswertung eingeschlossen) Part 4: Arm D: Nivolumab+Ipilimumab Arm E: Nivolumab
CA209-064	nein	ja	laufend	04/2013 – 04/2015 (primärer Endpunkt) bzw. voraussichtlich 04/2017	Arm A: Induktionsphase mit Nivolumab gefolgt von Ipilimumab, Dauertherapie Nivolumab Arm B: Induktionsphase mit Ipilimumab gefolgt von Nivolumab, Dauertherapie Nivolumab (Sequenzunterschied)

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CA209-066	ja	ja	Doppelblinde Phase abgeschlossen, offene Extensionsphase laufend	01/2013 – 06/2014 (primärer Endpunkt) bzw. Datenschnitt am 05.08.2014 Update OS-Resultate Datenschnitt am 15.07.2015	Arm A: Nivolumab Arm B: Dacarbazin
CA209-067	ja	ja	laufend	05/2013 – voraussichtlich 03/2019 Datenschnitt für die finale PFS-Analyse 17.02.2015 Datenschnitt für die 18-Monats-Interims-OS-Analyse 10.11.2015 Datenschnitt für die finale OS-Analyse 13.09.2016	Arm A: Nivolumab Arm B: Nivolumab+Ipilimumab Arm C: Ipilimumab
CA209-069	ja	ja	laufend	08/2013 – 07/2014 (primärer Endpunkt ORR) bzw. voraussichtlich 05/2016 Datenschnitt für ORR (Primäranalyse): 24.07.2014 Datenschnitt für die finale CSR-Analyse: 04.09.2014 Datenschnitt Addendum-Report: 30.01.2015 Datenschnitt für die 24-Monats-OS-Analyse: 25.02.2016	Arm A: Nivolumab+Ipilimumab Arm B: Placebo+Ipilimumab
CA209-170	nein	ja	laufend	10/2014 – voraussichtlich 12/2017 (primärer Endpunkt) bzw. 12/2020	Kohorte 1: Nivolumab Kohorte 2: Nivolumab Kohorte 3: Nivolumab+Ipilimumab
CA209-511	nein	ja	laufend	03/2016 – voraussichtlich 04/2017 (primärer	Arm A: Nivolumab (3 mg / kg i.v.) + Ipilimumab (1 mg / kg i.v.) gefolgt

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
				Endpunkt) bzw. 04/2022	von Nivolumab Monotherapie (480 mg i.v. q4w) Arm B: Nivolumab (1 mg / kg i.v.) +Ipilimumab (3 mg / kg i.v.) gefolgt Nivolumab Monotherapie (480 mg i.v. q4w)
CA209-742	nein	ja	laufend	10/2016 – voraussichtlich 10/2017 (primärer Endpunkt) bzw. 11/2020	Arm A: Gleichzeitige Verabreichung von Nivolumab+Ipilimumab gefolgt von Nivolumab Monotherapie Arm B: Sequentielle Verabreichung von Nivolumab+Ipilimumab gefolgt von Nivolumab Monotherapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Tabelle 4-5 haben den Stand vom 21.03.2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CA209-037	Laufende Studie, falsche Intervention (Nivolumab versus Investigator's Choice: Dacarbazin oder Carboplatin+Paclitaxel)
CA209-038	Laufende Biomarker-Studie (Einarmig: Nivolumab, Nivolumab+Ipilimumab bzw. RCT: Nivolumab vs. Nivolumab+Ipilimumab). Das Kriterium Datenquelle ist nicht erfüllt: Für die laufende Studie liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine Ergebnisse vor.
CA209-064	Laufende Studie, falsche Intervention (Keine Kombinationstherapie, sondern Sequenztherapie: Nivolumab => Ipilimumab versus Ipilimumab => Nivolumab)
CA209-066	Vorzeitig abgeschlossene Studie, falsche Intervention (Nivolumab versus Dacarbazin)
CA209-069	Laufende Studie, falsche Vergleichstherapie (Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab)
CA209-170	Laufende Studie (Patienten mit Hirnmetastasen) (Nivolumab vs. Nivolumab+Ipilimumab) Das Kriterium der Datenquelle ist nicht erfüllt: Für die laufende Studie liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Ergebnisse vor.
CA209-511	Laufende Studie, falsche Vergleichstherapie (Nivolumab+Ipilumumab versus Nivolumab+Ipilimumab jeweils gefolgt von Nivolumab Monotherapie; verschiedene nicht zulassungskonforme Dosierungsschemata)
CA209-742	Laufende Studie, falsche Vergleichstherapie (Gleichzeitige Verabreichung von Nivolumab+Ipilimumab gefolgt von Nivolumab versus sequentielle Verabreichung von Nivolumab+Ipilimumab gefolgt von Nivolumab)

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.

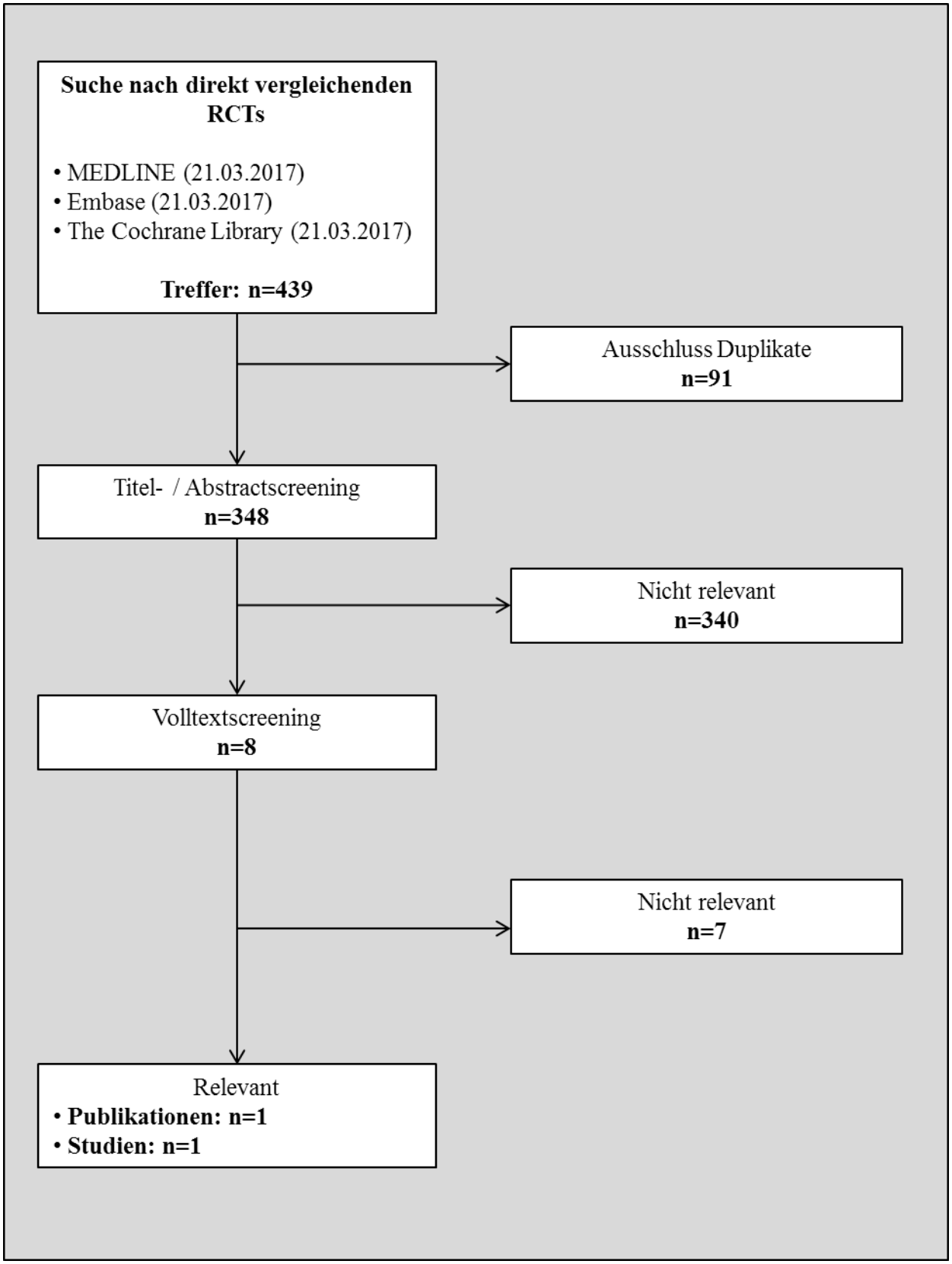


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-5) 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 4-7: 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)**
CA209-067	Clinicaltrials.gov Register [39] ICTRP WHO Register [40] EU Clinical Trials Register [41] PharmNet.Bund Register [42]	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 4-7 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 4-7 haben den Stand vom 21.03.2017. Die laut Tabelle 4-7 relevante Studie CA209-067 wurde in 4 Studienregistern gefunden.

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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[(a)]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arznei-mittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[(b)] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[(c)] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
CA209-067	ja	ja	nein	ja [33, 34, 43]	ja [39-42]	ja [44, 45]

(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.

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 4-9: Charakterisierung der eingeschlossene Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CA209-067	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III und IV)	Nivolumab (n = 316) Nivolumab+Ipilimumab (n = 314) Ipilimumab (n = 315)	Behandlungsdauer Nivolumab Median 15 Dosen (1 – 38) Nivolumab+Ipilimumab Median 4 Dosen (1 – 39 bzw. 1 – 4) Ipilimumab Median 4 Dosen (1 – 4) Beobachtungsdauer Median Follow-up für OS in den 3 Gruppen: 18,63-30,41 Monate UE Follow-up 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation Datenschnitt für die finale PFS-Analyse: 17.02.2015 Datenschnitt für die 18-Monats-Interims-OS-Auswertung: 10.11.2015 Datenschnitt für die finale OS-Analyse: 13.09.2016 Nachbeobachtung OS Bis zu 5 Jahre nach finaler OS-Analyse	USA, Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Irland, Israel, Italien, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Polen, Spanien, Schweden, Schweiz, United Kingdom 05/2013 – laufend (Finale Analyse PFS mit Datenschnitt 17.02.2015; Interimsanalyse 18-Monats-OS mit Datenschnitt 10.11.2015; Finale Analyse OS mit Datenschnitt 13.09.2016; Nachbeobachtung OS bis zu 5 Jahre nach finaler OS-Analyse)	Primäre EP: OS, PFS Patientenrelevante sekundäre EP: gesundheitsbezogene Lebensqualität generische Lebensqualität Patientenrelevanter explorativer EP: Verträglichkeit (UE)

EP = Endpunkt; OS = Gesamtüberleben (overall survival); PFS = progressionsfreies Überleben (progression free survival); RCT = randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)

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

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
CA209-067 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	Nivolumab + Ipilimumab (Arm B): Nivolumab 1 mg/kg KG i.v. plus Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen gefolgt von Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen sowie Nivolumab-Placebo in Woche 3 und 5 von Zyklus 1 und 2	Nivolumab (Arm A): Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen plus Ipilimumab-Placebo in Woche 1 und 4 sowie Nivolumab-Placebo in Woche 4 von Zyklus 1 und 2	Ein Zyklus ist als Behandlungszeitraum von 6 Wochen definiert. Keine Vorbehandlung mit systemischer Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) war zugelassen, sofern sie mind. 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen war und alle im Zusammenhang damit stehenden UE zum Ausgangszustand zurückgegangen waren oder sich stabilisiert hatten.
i.v. = intravenös; Ipi = Ipilimumab; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; Nivo = Nivolumab;UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); vs. = versus			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – RCT CA209-067 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CA209-067 (Nivo + Ipi vs. Nivo)	**Gesamtpopulation**		**BRAF-wildtyp**	
Populationscharakteristika	**Nivo + Ipi N = 314**	**Nivo N = 316**	**Nivo + Ipi N = 213**	**Nivo N = 216**
Alter [Jahre]				
Mittelwert	59,3	58,7	61,1	61,5
Median	61,0	60,0	63,0	63,0
Min; Max	18; 88	25; 90	22; 88	27; 90
Standardabweichung	13,86	13,92	13,65	12,99
Altersgruppe [n (%)]				
< 65	185 (58,9)	198 (62,7)	112 (52,6)	120 (55,6)
≥ 65 – < 75	94 (29,9)	79 (25,0)	69 (32,4)	64 (29,6)
≥ 75	35 (11,1)	39 (12,3)	32 (15,0)	32 (14,8)
Geschlecht [n (%)]				
männlich	206 (65,6)	202 (63,9)	143 (67,1)	140 (64,8)
weiblich	108 (34,4)	114 (36,1)	70 (32,9)	76 (35,2)
Ethnie [n (%)]				
weiß	310 (98,7)	308 (97,5)	211 (99,1)	210 (97,2)
schwarz/afroamerikanisch	0	0	0	0
asiatisch	2 (0,6)	2 (0,6)	0	2 (0,9)
amerik. Indianer/Alaska	0	1 (0,3)	0	0
Hawaiianer/Pazifikinsulaner	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
andere	2 (0,6)	4 (1,3)	2 (0,9)	3 (1,4)
nicht berichtet	0	0	0	0

Studie CA209-067 (Nivo + Ipi vs. Nivo)	**Gesamtpopulation**		**BRAF-wildtyp**	
Populationscharakteristika	**Nivo + Ipi N = 314**	**Nivo N = 316**	**Nivo + Ipi N = 213**	**Nivo N = 216**
Region [n (%)]				
West-Europa + Kanada	177 (56,4) [EU]	170 (53,8) [EU]	122 (57,3) [EU]	107 (49,5) [EU]
Rest der Welt	33 (10,5)	40 (12,7)	21 (9,9)	27 (12,5)
USA	64 (20,4)	68 (21,5)	40 (18,8)	52 (24,1)
Australien	40 (12,7)	38 (12,0)	30 (14,1)	30 (13,9)
Metastasierung zu Studienbeginn laut CRF [n (%)]				
M0	12 (3,8)	21 (6,6)	7 (3,3)	17 (7,9)
M1a	46 (14,6)	46 (14,6)	22 (10,3)	21 (9,7)
M1b	71 (22,6)	64 (20,3)	57 (26,8)	51 (23,6)
M1c	185 (58,9)	185 (58,5)	127 (59,6)	127 (58,8)
BRAF Status [n (%)][(1)]				
BRAF-V600-mutiert	101 (32,2)	100 (31,6)	0	0
BRAF-V600-wildtyp	213 (67,8)	216 (68,4)	213 (100)	216 (100)
PD-L1 Status [n (%)]				
positiv (≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbung)	68 (21,7)	80 (25,3)	44 (20,7)	60 (27,8)
negativ (< 5 % der Tumorzellmembranfärbung)	210 (66,9)	208 (65,8)	144 (67,6)	140 (64,8)
nicht auswertbar/nicht quantifizierbar	36 (11,4)	28 (8,9)	25 (11,7)	16 (7,4)
Zeit seit Erstdiagnose [Jahre]				
Median (Min – Max)	1,87 (0,1 – 32,5)	2,18 (0,1 – 35,4)	k.A.	k.A.

Studie CA209-067 (Nivo + Ipi vs. Nivo)	**Gesamtpopulation**		**BRAF-wildtyp**	
Populationscharakteristika	**Nivo + Ipi N = 314**	**Nivo N = 316**	**Nivo + Ipi N = 213**	**Nivo N = 216**
Serumspiegel der LDH zu Studienbeginn [n (%)]				
≤ ULN	199 (63,4)	196 (62,0)	130 (61,0)	132 (61,1)
> ULN	114 (36,3)	112 (35,4)	82 (38,5)	79 (36,6)
≤ 2 x ULN	276 (87,9)	271 (85,8)	184 (86,4)	183 (84,7)
> 2 x ULN	37 (11,8)	37 (11,7)	28 (13,1)	28 (13,0)
nicht berichtet	1 (0,3)	8 (2,5)	1 (0,5)	5 (2,3)
Hirnmetastasen in der Krankengeschichte [n (%)]				
ja	11 (3,5)	8 (2,5)	9 (4,2)	6 (2,8)
nein	303 (96,5)	308 (97,5)	204 (95,8)	210 (97,2)
ECOG Performance Status [n (%)]				
0	230 (73,2)	238 (75,3)	151 (70,9)	154 (71,3)
1	83 (26,4)	77 (24,4)	61 (28,6)	61 (28,2)
2	0	1 (0,3)	0	1 (0,5)
nicht berichtet	1 (0,3)	0	1 (0,5)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn [n (%)]				
III	17 (5,4)	25 (7,9)	10 (4,7)	21 (9,7)
IV	297 (94,6)	291 (92,1)	203 (95,3)	195 (90,3)
Vorherige neoadjuvante Therapie [n (%)]				
ja	3 (1,0)	1 (0,3)	2 (0,9)	1 (0,5)
nein	311 (99,0)	315 (99,7)	211 (99,1)	215 (99,5)

Studie CA209-067 (Nivo + Ipi vs. Nivo)	**Gesamtpopulation**		**BRAF-wildtyp**	
Populationscharakteristika	**Nivo + Ipi N = 314**	**Nivo N = 316**	**Nivo + Ipi N = 213**	**Nivo N = 216**
Vorherige adjuvante Therapie [n (%)]				
ja	68 (21,7)	73 (23,1)	48 (22,5)	48 (22,2)
nein	246 (78,3)	243 (76,9)	165 (77,5)	168 (77,8)
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie bis zur Randomisierung [n (%)][(2)]				
< 6 Monate	25 (36,8)	21 (28,8)	16 (33,3)	11 (22,9)
≥ 6 Monate	43 (63,2)	51 (69,9)	32 (66,7)	36 (75,0)
Nicht berichtet	0	1 (1,4)	0	1 (2,1)
Systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) [n (%)]				
ja	0	0	0	0
nein	314 (100,0)	316 (100,0)	213 (100,0)	216 (100)
Vorheriger chirurgischer Eingriff (krebsbedingt) [n (%)]				
ja	307 (97,8)	312 (98,7)	207 (97,2)	212 (98,1)
nein	7 (2,2)	4 (1,3)	6 (2,8)	4 (1,9)
Vorherige Radiotherapie [n (%)]				
ja	73 (23,2)	79 (25,0)	53 (24,9)	62 (28,7)
nein	241 (76,8)	237 (75,0)	160 (75,1)	154 (71,3)

Studie CA209-067 (Nivo + Ipi vs. Nivo)	**Gesamtpopulation**		**BRAF-wildtyp**	
Populationscharakteristika	**Nivo + Ipi** **N = 314**	**Nivo** **N = 316**	**Nivo + Ipi** **N = 213**	**Nivo** **N = 216**

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwildtyp = BRAF-V600-wildtyp; CRF = Case Report Form; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EU = Europäische Union; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System); k.A. = keine Angabe; LDH = Laktatdehydrogenase; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed death-ligand 1; ULN = oberer Normalwert (upper limit of normal); 2 x ULN = Doppelte des oberen Normalwertes; USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs. = versus; ZNS = zentrales Nervensystem

(1) BRAF Status laut IVRS.

(2) Nur Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie berücksichtigt. Prozentangaben beziehen sich auf die Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie.

Tabelle 4-12: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-067 (Nivo + Ipi vs. Nivo)[1]				
	Beobachtungsdauer (Monate)[2]			
	Gesamtpopulation[3]		**BRAF-wildtyp[3]**	
	Nivo + Ipi **N = 314**	**Nivo** **N = 316**	**Nivo + Ipi** **N = 213**	**Nivo** **N = 216**
Mittelwert	23,24	22,46	22,05	21,90
Median	30,41	29,95	30,16	29,50
Min; Max	0,1; 37,4	0,0; 36,1	0,1; 37,4	0,0; 36,1
SD	11,906	11,939	12,448	12,181
	Behandlungsdauer (Monate)			
	Gesamtpopulation[4]		**BRAF-wildtyp[4]**	
	Nivo + Ipi **N = 313**	**Nivo** **N = 313**	**Nivo + Ipi** **N = 212**	**Nivo** **N = 215**
Mittelwert	9,88	12,82	9,08	13,36
Median[5]	2,83	6,60	2,78	7,85
Min; Max[6]	0,0; 36,4+	0,0; 36,0+	0,0; 35,9+	0,0; 36,0
SD	11,723	12,039	11,255	12,271

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; Ipi = Ipilimumab; Max = Maximum; Min = Minimum; Nivo = Nivolumab; SD = Standardabweichung; vs. = versus

(1) Datenschnitt vom 13. September 2016.

(2) Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum, für das bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren (für noch lebende Patienten) oder dem Datum des Todes.

(3) All Randomized Population.

(4) All Treated Population.

(5) Basierend auf Kaplan-Meier-Methode.

(6) + zeigt zensierte Werte an.

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

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

Studie CA209-067

Studienziel

Mit der Studie CA209-067 sollte untersucht werden, welchen klinischen Vorteil – ausgedrückt als Progressionsfreies Überleben (PFS), Dauer des Gesamtüberlebens (OS), Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des objektiven Ansprechens und Zeit bis zum Eintreten von objektivem Ansprechen sowie Lebensqualität und Verträglichkeit – Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bzw. Nivolumab als Monotherapie **gegenüber Ipilimumab** bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus hat. In diesem Dossier eingeschlossen wird nur der Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab als Monotherapie.

Studiendesign

Die Studie CA209-067 wurde als randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III durchgeführt. An der Studie waren 137 Studienzentren in 21 Ländern (Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich) beteiligt.

Interventionen

Im Nivolumab+Ipilimumab-Arm der Studie CA209-067 erhielten die Patienten Nivolumab in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht kombiniert mit Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht mit jeweils insgesamt 4 Infusionen, gefolgt von Nivolumab alle 2 Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion.

Im Nivolumab-Arm der Studie CA209-067 erhielten die Patienten das Arzneimittel jeweils alle 2 Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion verabreicht.

Im Ipilimumab-Arm der Studie CA209-067 erhielten die Patienten das Arzneimittel jeweils alle 3 Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion verabreicht mit insgesamt 4 Infusionen.

Zusätzlich zum Arzneimittel erhielten die Patienten in den Studienarmen jeweils Placebo entsprechend den Dosierungsrichtlinien für die korrespondierende Medikation in den anderen Verum-Armen.

Fallzahl

Für die Studie CA209-067 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf die co-primären Endpunkte PFS und OS und den Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab und Nivolumab vs. Ipilimumab bezieht, mit einer Festlegung des α-Levels von 0,01 für PFS und 0,04 für OS. Hieraus ergab sich eine geplante Anzahl von 915 Patienten für eine Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Studienarme. Die formalen Analysen von PFS und OS waren zeitversetzt geplant.

Für jeden Vergleich des PFS ergab sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 9 Monaten (Minimum 6 Monate) und einem HR von 0,71 bei einem 2-seitigen Typ-I-Fehler von 0,005 eine geplante Power von etwa 83 %. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 266 Ereignisse in der Kontrollgruppe und 223 Ereignisse jeweils in den experimentellen Armen erwartet.

Für jeden Vergleich des OS ergab sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 28 Monaten (Minimum 22 Monate) und einem HR von 0,65 bei einem 2-seitigen Typ-I-Fehler von 0,02 eine geplante Power von etwa 99 %. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 240 Ereignisse in der Kontrollgruppe und 202 Ereignisse jeweils in den experimentellen Armen erwartet.

Die Schätzung in den statistischen Modellen basierte für den Kontrollarm auf Daten aus der Studie MDX010-20 und für die experimentellen Arme aus den Studien CA209-038 (PFS) bzw. CA209-003 (OS).

Die Studie und somit die zu der geplanten Fallzahl erforderliche Beobachtungsdauer war für einen formalen Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab sowie Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab geplant, nicht aber für den im vorliegenden Dossier dargestellten Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation in der Studie CA209-067 umfasste erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, d.h., es musste entweder ein histologisch gesichertes Stadium III diagnostiziert worden sein, in dem eine Resektion nicht möglich ist, oder ein Stadium IV (Fernmetastasen). Die Erkrankung sollte durch Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) entsprechend den Kriterien nach RECIST (Version 1.1) nachweisbar sein. Es wurden sowohl Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor als auch mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor eingeschlossen. Des Weiteren durften Patienten nur dann eingeschlossen werden, wenn sie im fortgeschrittenen Melanom-Stadium bisher nicht systemisch behandelt worden waren. Eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie des Melanoms war zulässig, wenn sie bis 6 Wochen vor Randomisierung abgeschlossen war.

Randomisierung

In der Studie CA209-067 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 den 3 Studienarmen zugewiesen. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach PD-L1 Status (positiv vs. negativ/nicht quantifizierbar), BRAF Status (BRAF-V600-mutiert vs. BRAF-V600-wildtyp) und Metastasierungsstatus (M0/M1a/M1b vs. M1c).

Studiendauer

Die geplante Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen ab. Für die Dauer der Studie CA209-067 ist OS als einer der beiden primären Endpunkte bestimmend: Die finale Analyse zu diesem Endpunkt für den Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab und Nivolumab vs. Ipilimumab war nach einem Follow-up von 28 Monaten (Minimum 22 Monate) geplant. Mit dem Einschluss von Patienten wurde am 11. Juni 2013 begonnen. Der finale Datenschnitt zum OS erfolgte am 13. September 2016. Eine zusätzliche Nachbeobachtung des OS kann bis zu maximal 5 Jahre nach finaler OS-Analyse weitergeführt werden. Die Studie wird beendet, sobald die Nachbeobachtung zum OS abgeschlossen ist.

Die prädefinierte finale Analyse zum co-primären Endpunkt PFS wurde durchgeführt, als ein Follow-up von mindestens 9 Monaten seit Einschluss der Patienten erreicht war (Datenschnitt vom 17. Februar 2015). Die Studie CA209-067 wurde unverändert fortgeführt: Die Patienten verblieben bis zur finalen OS-Analyse doppelt verblindet im jeweiligen Studienarm.

Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse der Studie CA209-067 beziehen sich ausschließlich auf den Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab als Monotherapie. Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf den Zeitraum vom 11. Juni 2013 bis zum Datenschnitt am 13. September 2016.

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie CA209-067 werden als primäre patientenrelevante Endpunkte untersucht:

- Gesamtüberleben (OS)

Als weitere patientenrelevante Endpunkte werden u.a. untersucht:

- Krankheitsbedingte Morbidität anhand von Symptomskalen des Instruments EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
- Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D
- Verträglichkeit der untersuchten Therapie anhand der Art und Häufigkeit von UE.

Patientencharakteristika

Von der Gesamtpopulation der Studie CA209-067 wurden gemäß der für das Dossier relevanten Fragestellung ausschließlich Patienten eingeschlossen, die entweder Nivolumab+Ipilimumab oder Nivolumab als Monotherapie erhielten.

Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in den demografischen Parametern und weiteren Charakteristika, die für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom typisch sind (Tabelle 4-11). Die Patienten in der Nivolumab+Ipilimumab- bzw. Nivolumab-Gruppe waren im Durchschnitt 59,3 bzw. 58,7 Jahre alt, rund 65,6 bzw. 63,9 % waren männlich, und 98,7 bzw. 97,5 % der Patienten waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet. Jeweils 56,4 bzw. 53,8 % der Patienten wurden in der Europäischen Union (EU) (inkl. Deutschland) randomisiert. Im Hinblick auf die Erkrankungsschwere bei Studienbeginn wie AJCC-Stadium III oder IV sowie Metastasierungsstatus gab es keine deutlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich der Häufigkeit vorheriger krebsbedingter chirurgischer Behandlung, vorheriger Radiotherapie und vorheriger neoadjuvanter sowie adjuvanter Therapie unterschieden sich die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen nicht. Des Weiteren gab es keine Unterschiede bei den prognostischen Faktoren wie LDH-Serumspiegel zu Studienbeginn oder Hirnmetastasen in der Krankengeschichte.

In Tabelle 4-11 sind die Charakteristika der für das Dossier relevanten Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation der Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFwt-Teilpopulation) aufgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der CA209-067-Population auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der CA209-067-Population (Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab) sind aus mehreren Gründen sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurde die Studie u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (EU und USA) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (76,1 %), und 98,1 % der eingeschlossenen Studienpopulation zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Tabelle 4-11).

Zum anderen sind demografische Eigenschaften der Studienpopulation mit Melanom-Patienten in Deutschland vergleichbar. In einer prospektiven deutschlandweiten Kohortenstudie zur aktuellen Nachsorge und Behandlung von Patienten mit malignem Melanom, die im April 2008 initiiert wurde, hatten von den 114 teilnehmenden dermatologischen Zentren im Jahr 2010 insgesamt 81 Zentren Verlaufsdaten zu 1006 Patienten dokumentiert. Diese Patienten waren durchschnittlich 60,6 Jahre alt, 52,2 % waren Männer und 47,8 % Frauen [46]. In dieser Kohortenstudie waren Patienten mit allen AJCC-Stadien (0 bis IV) vertreten, 9 % in Stadium III und 2,4 % in Stadium IV.

Darüber hinaus betrug die Dosis der Vergleichstherapie Nivolumab im Vergleichsarm der Studie 3 mg/kg KG als intravenöse Infusion alle 2 Wochen. Diese Dosierung entspricht exakt der zugelassenen Anwendung von Nivolumab in Deutschland [1].

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation)

			Verblindung				
Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Patient**	**Behandelnde Personen**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
CA209-067	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) mittels der permutierten Blockrandomisierung durchgeführt. Es handelte sich um eine verblindete Studie, bei der Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Patienten keine Information über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm hatten. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene 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 EORTC QLQ-C30**	**Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30**	**Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D**	**Verträglichkeit(1)**
CA209-067	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 – RCT CA209-067

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
CA209-067	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. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurden das mediane Überleben und die Überlebensraten gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert. Als weitere Analyse wird der Verlauf des HR über die Zeit inklusive 95 %-KI bis Monat 24 grafisch dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) ein. **Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität** ▪ Progressionsfreies Überleben (PFS) ▪ Objektive Ansprechrate (ORR), Bestes Ansprechen insgesamt (BOR) und Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen

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 Gesamtüberleben (OS) in CA209-067 (Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation)

	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CA209-067	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es 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. Die Anzahl der Patienten, die eine systemische Folgetherapie nach Progress erhalten haben, war im Nivolumab+Ipilimumab-Arm geringer als im Nivolumab-Arm (Gesamtpopulation: 31,8 % vs. 44,3 %; BRAFwt-Teilpopulation: 26,8 % vs. 38,9 %). Der Großteil der Patienten mit systemischer Folgetherapie aus dem Nivolumab-Arm erhielt als Folgetherapie den CTLA-4-inhibierenden Antikörper Ipilimumab (Gesamtpopulation: 59,3 %; BRAFwt-Teilpopulation: 69,1 %). Ipilimumab als Folgetherapie kommt insofern eine besondere Rolle zu, als dass es Teil der Kombinationstherapie ist, und daher hauptsächlich im Nivolumab-Monotherapie-Arm als subsequente Therapie gewählt wird. Die Sequenz Nivolumab und dann Ipilimumab im Vergleich zur Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab ist somit vom Effekt her einem Cross-over gleichzusetzen und das Gesamtüberleben der Patienten mit der Nivolumab+Ipilimumab-Kombinationstherapie wird nicht ausschließlich mit dem Gesamtüberleben der Patienten mit einer Nivolumab-Monotherapie verglichen, sondern auch mit dem Gesamtüberleben der Patienten mit einer Sequenztherapie aus Nivolumab und Ipilimumab. Die Folgetherapie führt zu einer Verzerrung zu Ungunsten der Kombinationstherapie und somit eher zu einer Unterschätzung der Effekte der Kombinationstherapie.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-17: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-067 (Gesamtpopulation)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi** **N = 314**[1]	**Nivo** **N = 316**[1]
	n (%)[2]	**n (%)**[2]
Patienten mit Folgetherapien[3]	129 (41,1)	169 (53,5)
Nachfolgende Radiotherapie		
• Ja	56 (17,8)	82 (25,9)
• Nein	258 (82,2)	234 (74,1)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff		
• Ja	52 (16,6)	54 (17,1)
• Nein	262 (83,4)	262 (82,9)
Nachfolgende systemische Therapie	100 (31,8)	140 (44,3)
• Nachfolgende Immunotherapie	46 (14,6)	92 (29,1)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi N = 314[1]**	**Nivo N = 316[1]**
	n (%)[2]	**n (%)[2]**
o PD-1-inhibierende Antikörper	30 (9,6)	32 (10,1)
▪ Nivolumab	7 (2,2)	7 (2,2)
▪ Pembrolizumab	24 (7,6)	26 (8,2)
o CTLA4-inhibierende Antikörper	19 (6,1)	83 (26,3)
▪ Ipilimumab	19 (6,1)	83 (26,3)
o Andere Immunotherapie	6 (1,9)	11 (3,5)
▪ adoptive Immuntherapie bzw. Spenderlymphozytentransfusion	1 (0,3)	3 (0,9)
▪ Interferon	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Interferon alfa 2b	1 (0,3)	0
▪ Interleukin 10	0	1 (0,3)
▪ Interleukin 2	2 (0,6)	3 (0,9)
▪ Experimentelle Immunotherapie	1 (0,3)	2 (0,6)
▪ Selectikine	0	1 (0,3)
▪ T-Zellinfusion	1 (0,3)	1 (0,3)
• BRAF Inhibitor	40 (12,7)	57 (18,0)
▪ Dabrafenib	29 (9,2)	40 (12,7)
▪ BRAF Inhibitor Prüfpräparat	4 (1,3)	3 (0,9)
▪ Vemurafenib	14 (4,5)	20 (6,3)
• MEK/NRAS Inhibitor	30 (9,6)	38 (12,0)
▪ MEK/NRAS Inhibitor Prüfpräparat	6 (1,9)	4 (1,3)
▪ Trametinib	24 (7,6)	34 (10,8)
• Andere zugelassene Therapien	43 (13,7)	55 (17,4)
▪ Antineoplastika	0	1 (0,3)
▪ Bevacizumab	0	1 (0,3)
▪ Bleomycin	3 (1,0)	2 (0,6)
▪ Capecitabin	0	1 (0,3)
▪ Carboplatin	5 (1,6)	9 (2,8)
▪ Carmustin	0	1 (0,3)
▪ Cisplatin	5 (1,6)	9 (2,8)
▪ Cobimetinib	1 (0,3)	2 (0,6)
▪ Crizotinib	0	1 (0,3)
▪ Cyclophosphamid	0	2 (0,6)
▪ Dacarbazin	23 (7,3)	30 (9,5)
▪ Doxorubicin	0	1 (0,3)
▪ Fludarabin	0	1 (0,3)
▪ Fotemustin	6 (1,9)	7 (2,2)
▪ Gemcitabin	2 (0,6)	0

Folgetherapie	**Nivo+Ipi N = 314(1)**	**Nivo N = 316(1)**
	n (%)(2)	**n (%)(2)**
▪ Imatinib	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Infliximab	1 (0,3)	0
▪ Lomustin	2 (0,6)	3 (0,9)
▪ Melphalan	0	1 (0,3)
▪ Paclitaxel	9 (2,9)	11 (3,5)
▪ Pazopanib	0	1 (0,3)
▪ Rituximab	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Tadalafil	1 (0,3)	0
▪ Talimogen laherparepvec	2 (0,6)	2 (0,6)
▪ Temozolomid	6 (1,9)	11 (3,5)
▪ Treosulfan	1 (0,3)	0
▪ Vinblastin	2 (0,6)	4 (1,3)
▪ Vincristin	2 (0,6)	4 (1,3)
▪ Vindesin	1 (0,3)	0
• Andere Prüfpräparate	8 (2,5)	6 (1,9)
▪ Antineoplastische Prüfpräparate	8 (2,5)	6 (1,9)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; Ipi = Ipilimumab; MEK/NRAS = mitogen-activated protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK)/Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog; Nivo = Nivolumab; PD-1 = Programmed cell death protein 1

(1) Alle randomisierten Patienten (ITT-Population).
(2) Prozentangaben basierend auf der ITT-Population.
(3) Als Folgetherapie gilt jede Nicht-Studien-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.

Tabelle 4-18: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi N = 213(1)**	**Nivo N = 216(1)**
	n (%)(2)	**n (%)(2)**
Patienten mit Folgetherapien(3)	83 (39,0)	106 (49,1)
Nachfolgende Radiotherapie		
• Ja	35 (16,4)	59 (27,3)
• Nein	178 (83,6)	157 (72,7)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff		
• Ja	35 (16,4)	39 (18,1)
• Nein	178 (83,6)	177 (81,9)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi N = 213[1]**	**Nivo N = 216[1]**
	n (%)[2]	**n (%)[2]**
Nachfolgende systemische Therapie	57 (26,8)	84 (38,9)
• Nachfolgende Immunotherapie	30 (14,1)	63 (29,2)
o PD-1-inhibierende Antikörper	19 (8,9)	22 (10,2)
▪ Nivolumab	2 (0,9)	4 (1,9)
▪ Pembrolizumab	18 (8,5)	19 (8,8)
o CTLA4-inhibierende Antikörper	13 (6,1)	58 (26,9)
▪ Ipilimumab	13 (6,1)	58 (26,9)
o Andere Immunotherapie	5 (2,3)	9 (4,2)
▪ adoptive Immuntherapie bzw. Spenderlymphozytentransfusion	1 (0,5)	2 (0,9)
▪ Interferon	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Interferon alfa 2b	1 (0,5)	0
▪ Interleukin 10	0	1 (0,5)
▪ Interleukin 2	2 (0,9)	2 (0,9)
▪ Experimentelle Immunotherapie	1 (0,5)	2 (0,9)
▪ Selectikine	0	1 (0,5)
▪ T-Zellinfusion	0	1 (0,5)
• BRAF Inhibitor	2 (0,9)	5 (2,3)
▪ Dabrafenib	2 (0,9)	3 (1,4)
▪ Vemurafenib	0	2 (0,9)
• MEK/NRAS Inhibitor	8 (3,8)	7 (3,2)
▪ MEK/NRAS Inhibitor Prüfpräparat	4 (1,9)	2 (0,9)
▪ Trametinib	4 (1,9)	5 (2,3)
• Andere zugelassene Therapien	36 (16,9)	46 (21,3)
▪ Antineoplastika	0	1 (0,5)
▪ Bevacizumab	0	1 (0,5)
▪ Bleomycin	1 (0,5)	2 (0,9)
▪ Capecitabin	0	1 (0,5)
▪ Carboplatin	5 (2,3)	7 (3,2)
▪ Carmustin	0	1 (0,5)
▪ Cisplatin	4 (1,9)	7 (3,2)
▪ Crizotinib	0	1 (0,5)
▪ Cyclophosphamid	0	2 (0,9)
▪ Dacarbazin	20 (9,4)	26 (12,0)
▪ Doxorubicin	0	1 (0,5)
▪ Fludarabin	0	1 (0,5)
▪ Fotemustin	5 (2,3)	6 (2,8)
▪ Gemcitabin	2 (0,9)	0

Folgetherapie	**Nivo+Ipi N = 213(1)**	**Nivo N = 216(1)**
	n (%)(2)	**n (%)(2)**
▪ Imatinib	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Infliximab	1 (0,5)	0
▪ Lomustin	1 (0,5)	2 (0,9)
▪ Melphalan	0	1 (0,5)
▪ Paclitaxel	8 (3,8)	9 (4,2)
▪ Pazopanib	0	1 (0,5)
▪ Rituximab	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Tadalafil	1 (0,5)	0
▪ Talimogen laherparepvec	1 (0,5)	2 (0,9)
▪ Temozolomid	6 (2,8)	7 (3,2)
▪ Treosulfan	1 (0,5)	0
▪ Vinblastin	1 (0,5)	4 (1,9)
▪ Vincristin	1 (0,5)	3 (1,4)
▪ Vindesin	1 (0,5)	0
• Andere Prüfpräparate	5 (2,3)	6 (2,8)
▪ Antineoplastische Prüfpräparate	5 (2,3)	6 (2,8)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; Ipi = Ipilimumab; MEK/NRAS = mitogen-activated protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK)/Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog; Nivo = Nivolumab; PD-1 = Programmed cell death protein 1

(1) Alle randomisierten Patienten (ITT-Population).

(2) Prozentangaben basierend auf der ITT-Population.

(3) Als Folgetherapie gilt jede Nicht-Studien-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.

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 4-19: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-067 (Gesamtpopulation)

Nivo+Ipi				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
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**
314	128 (40,8)	186 (59,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	316	142 (44,9)	174 (55,1)	N.A. (29,08; N.A.)	0,889 (0,700; 1,130)	0,3369	N.A.

AD = Absolute Differenz; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell stratifiziert nach BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

Nivo+Ipi				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
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**
213	96 (45,1)	117 (54,9)	N.A. (27,60; N.A.)	216	103 (47,7)	113 (52,3)	N.A. (23,46; N.A.)	0,936 (0,708; 1,237)	0,6400	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde die für einen formellen Vergleich des OS benötigte Anzahl an Ereignissen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) noch nicht erreicht. Der formelle Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab war in der Studie CA209-067 nicht geplant. Auf Basis der für den Vergleich vs. Ipilimumab berechneten Ereignisse wurden nur ca. 60 % für den Vergleich vs. Nivolumab erreicht, so dass es für diesen Vergleich noch zu früh ist, um die Überlegenheit von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab zeigen zu können.

Es zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied, aber ein positiver Trend zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab: HR = 0,89 (95 %-KI: 0,70; 1,13); p = 0,3369 (Tabelle 4-19). Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich ein konsistentes Bild: HR = 0,94 (95 %-KI: 0,71; 1,24); p = 0,6400 (Tabelle 4-20).

Die mediane Überlebenszeit wurde sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation weder in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe noch in der Nivolumab-Gruppe erreicht (Tabelle 4-19, Tabelle 4-20), wie auch den Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in CA209-067 zu entnehmen ist (Abbildung 2, Abbildung 3). Für die Gesamtpopulation konnte nur für die Nivolumab-Gruppe die untere Grenze des 95 %-KI der medianen Überlebenszeit mit 29,08 Monaten schon bestimmt werden (Tabelle 4-19). Dies bestätigt insgesamt den positiven Trend beim Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab.

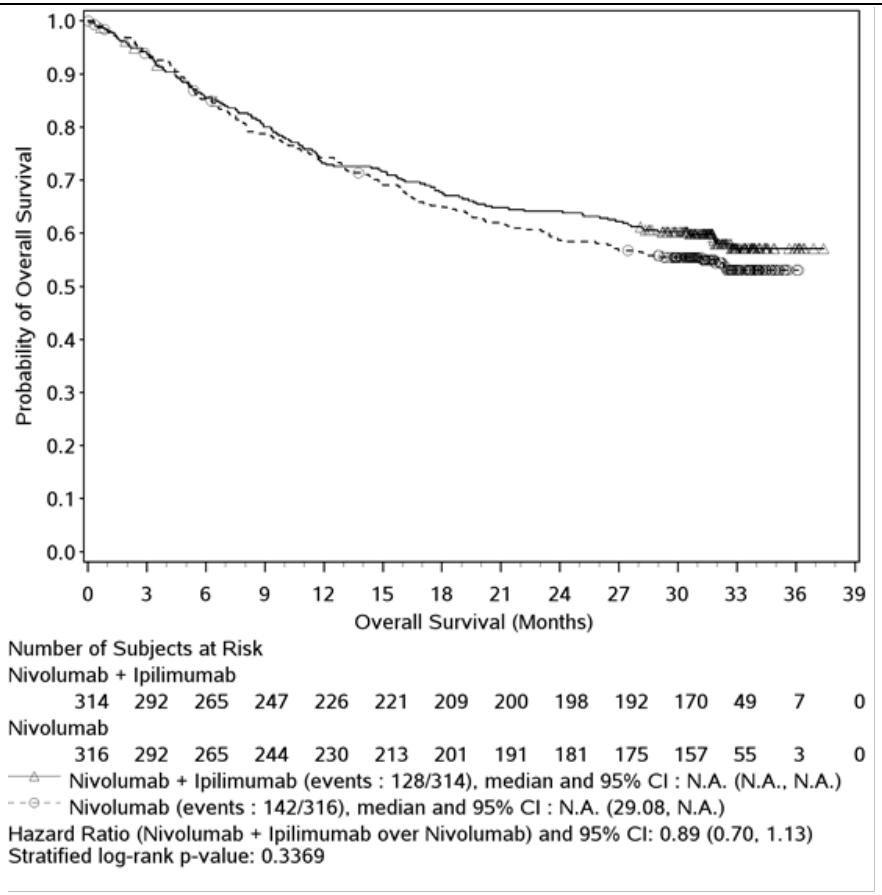


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

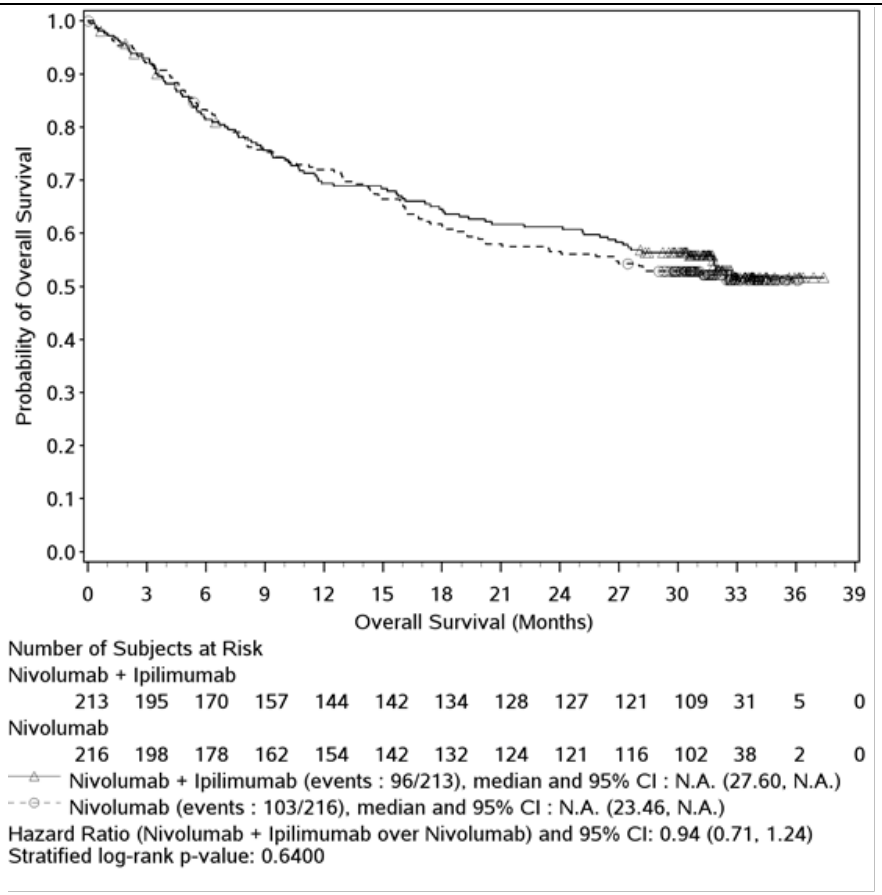


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation zeigten sich bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Überlebensraten in CA209-067 numerische Vorteile für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab bei den 24-Monats-Überlebensraten (Tabelle 4-21, Tabelle 4-22). So waren diese für die Gesamtpopulation mit 64,2 % (95 %-KI: 58,5; 69,2) in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe um 5,5 Prozentpunkte höher als in der Nivolumab-Gruppe mit 58,7 % (95 %-KI: 53,0; 64,0) und für die BRAFwt-Teilpopulation mit 61,2 % (95 %-KI: 54,2; 67,4) in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe um 4,6 Prozentpunkte höher als in der Nivolumab-Gruppe mit 56,6 % (95 %-KI: 49,7; 62,9). Es zeigten sich für die Überlebensraten über die Zeit insgesamt stetig vergrößernde Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

	Nivo+Ipi **N = 314**	**Nivo** **N = 316**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % (95 %-KI)(1)**	**Überlebensrate in % (95 %-KI)(1)**
6 Monate	85,5 (81,1; 89,0)	85,3 (80,8; 88,8)
9 Monate	80,0 (75,1; 84,1)	78,8 (73,8; 83,0)
12 Monate	73,2 (67,9; 77,8)	74,3 (69,1; 78,8)
18 Monate	67,7 (62,2; 72,6)	65,2 (59,6; 70,2)
24 Monate	64,2 (58,5; 69,2)	58,7 (53,0; 64,0)

Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab

(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

	Nivo+Ipi **N = 213**	**Nivo** **N = 216**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % (95 %-KI)(1)**	**Überlebensrate in % (95 %-KI)(1)**
6 Monate	81,4 (75,5; 86,1)	83,2 (77,5; 87,6)
9 Monate	75,7 (69,2; 80,9)	75,8 (69,5; 81,0)
12 Monate	69,4 (62,6; 75,2)	72,0 (65,5; 77,5)
18 Monate	64,6 (57,7; 70,6)	61,7 (54,9; 67,9)
24 Monate	61,2 (54,2; 67,4)	56,6 (49,7; 62,9)

Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab

(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern.

In einer weiteren Analyse der HR über die Zeit bis Monat 24 zeigte sich folgendes Bild (Abbildung 4, Abbildung 5): Für die Gesamtpopulation war das HR ab Monat 3 kleiner als 1 und damit zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab, danach wurde das HR stetig kleiner. Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich ein konsistentes Bild. Ab Monat 9 lag auch hier das HR unterhalb der 1 und zeigte somit einen Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab.

Sowohl die Überlebensraten als auch die HR über die Zeit untermauern den Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab beim Gesamtüberleben und insbesondere beim Langzeitüberleben sowie das Erfordernis einer längeren Beobachtungsdauer zur Aufdeckung statistisch signifikanter Vorteile für das Gesamtüberleben zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab.

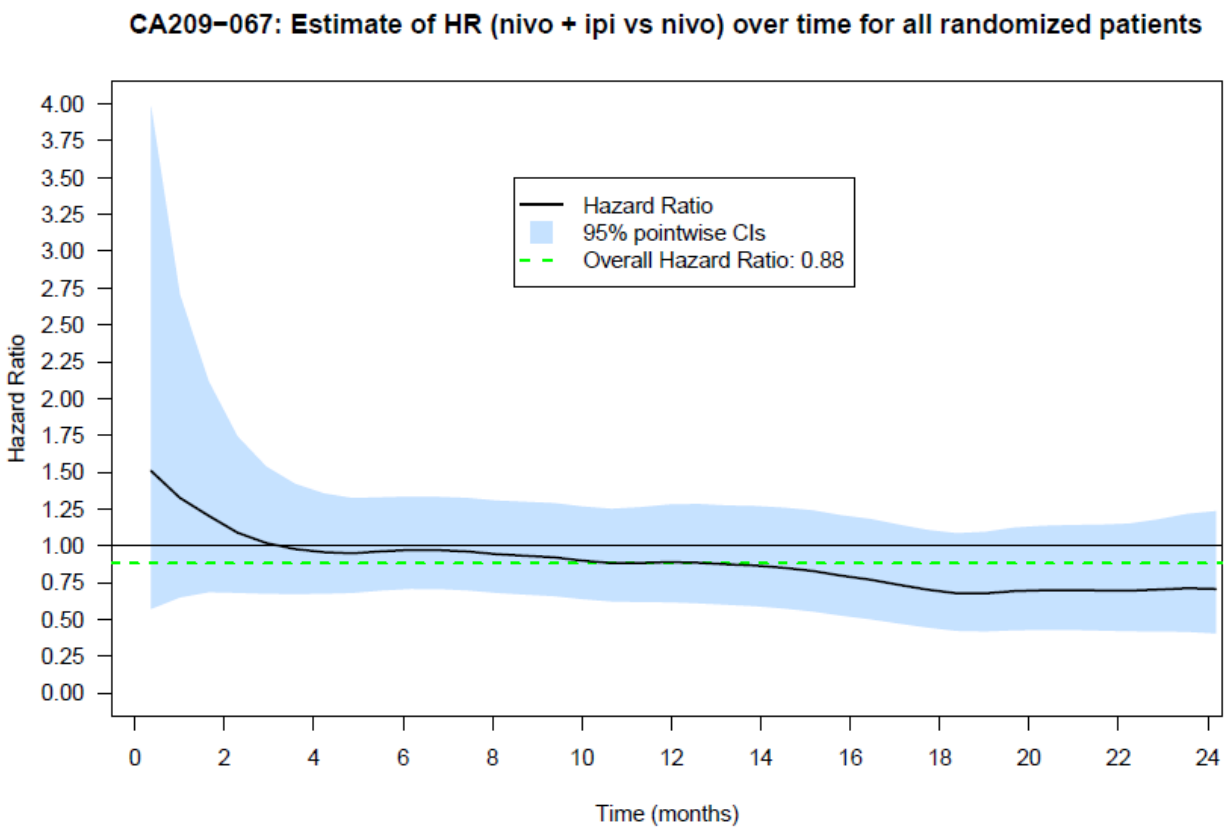


Abbildung 4: Hazard Ratios (HR) zum Gesamtüberleben (OS) über die Zeit aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

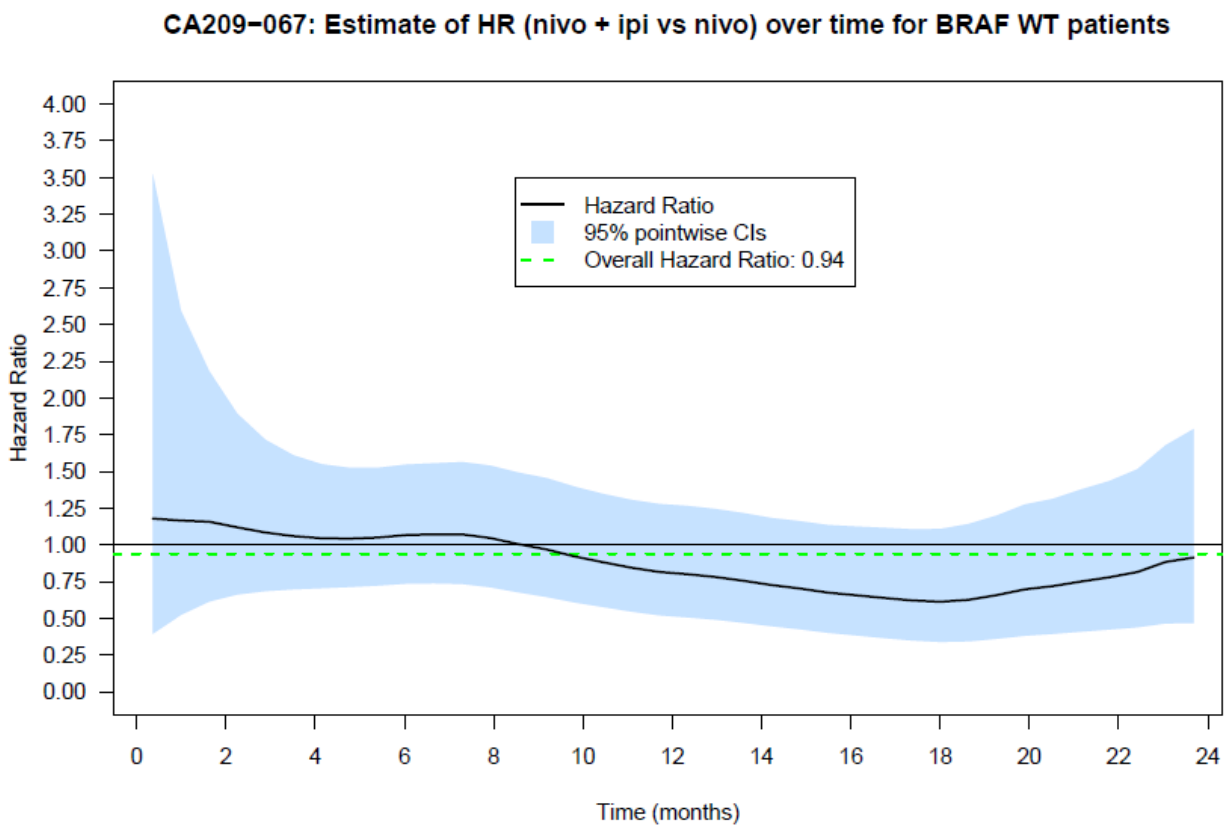


Abbildung 5: Hazard Ratios (HR) zum Gesamtüberleben (OS) über die Zeit aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

Zusatzanalysen

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-23: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

Nivo+Ipi				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**	**AD in Monaten**
314	169 (53,8)	145 (46,2)	11,73 (8,90; 21,88)	316	195 (61,7)	121 (38,3)	6,87 (4,34; 9,46)	0,773 (0,628; 0,952)	0,0156	4,86

AD = Absolute Differenz; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; PFS = Progressionsfreies Überleben

(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell stratifiziert nach BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 4-24: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

Nivo+Ipi				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**	**AD in Monaten**
213	113 (53,1)	100 (46,9)	11,24 (8,41; 22,18)	216	129 (59,7)	87 (40,3)	7,13 (4,21; 13,86)	0,828 (0,642; 1,067)	0,1484	4,11

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; PFS = Progressionsfreies Überleben

(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Für das Progressionsfreie Überleben zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab: HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab: 0,77 (95 %-KI: 0,63; 0,95), p = 0,0156. Dies bedeutet, dass das Risiko für Progression oder Tod durch die Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab um 23 % gegenüber Nivolumab gesenkt wurde (Tabelle 4-23).

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug für die Gesamtpopulation in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe 11,73 Monate (95 %-KI: 8,90; 21,88) und in der Nivolumab-Gruppe 6,87 Monate (95 %-KI: 4,34; 9,46). Die Patienten in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe wiesen daher im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 4,86 Monaten gegenüber den Patienten in der Nivolumab-Gruppe auf, wie auch aus der Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens in CA209-067 zu entnehmen ist (Abbildung 6).

Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich ein konsistentes Bild: HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab: 0,83 (95 %-KI: 0,64; 1,07), p = 0,1484 (Tabelle 4-24). Die fehlende Signifikanz kann auf die geringere Patientenanzahl in der Teilpopulation und die folglich breiteren Konfidenzintervalle zurückzuführen sein.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug für die BRAFwt-Teilpopulation in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe 11,24 Monate (95 %-KI: 8,41; 22,18) und in der Nivolumab-Gruppe 7,13 Monate (95 %-KI: 4,21; 13,86). Die Patienten in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe wiesen daher im Median einen numerischen progressionsfreien Überlebensvorteil von 4,11 Monaten gegenüber den Patienten in der Nivolumab-Gruppe auf, wie aus der Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens in CA209-067 zu entnehmen ist (Abbildung 7).

Die Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben bestätigen somit den positiven Trend von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab. Zudem sind die deutlichen Vorteile beim Progressionsfreien Überleben und dem objektiven Ansprechen (siehe Zusatzanalyse 2 (Tabelle 4-25, Tabelle 4-26, Tabelle 4-27, Tabelle 4-28)) insbesondere bei noch unreifen Ergebnissen zum Gesamtüberleben aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer für eine immunonkologische Therapie mit eher langfristigen Wirkungsaspekten von großer Bedeutung.

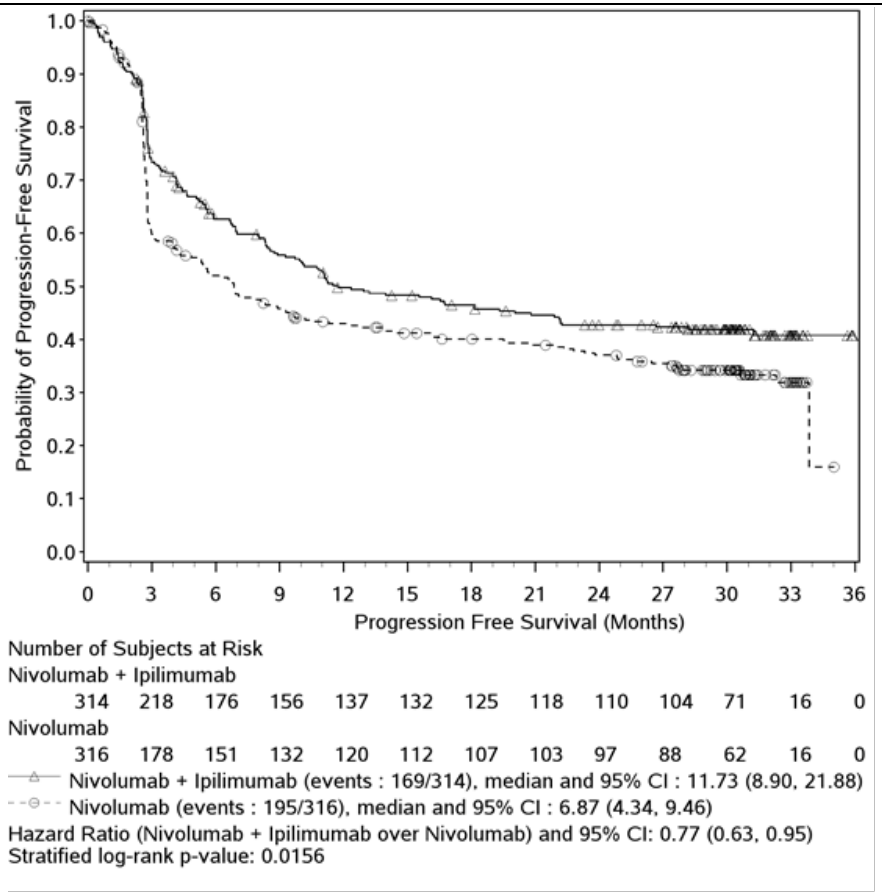


Abbildung 6: Zusatzanalyse 1: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

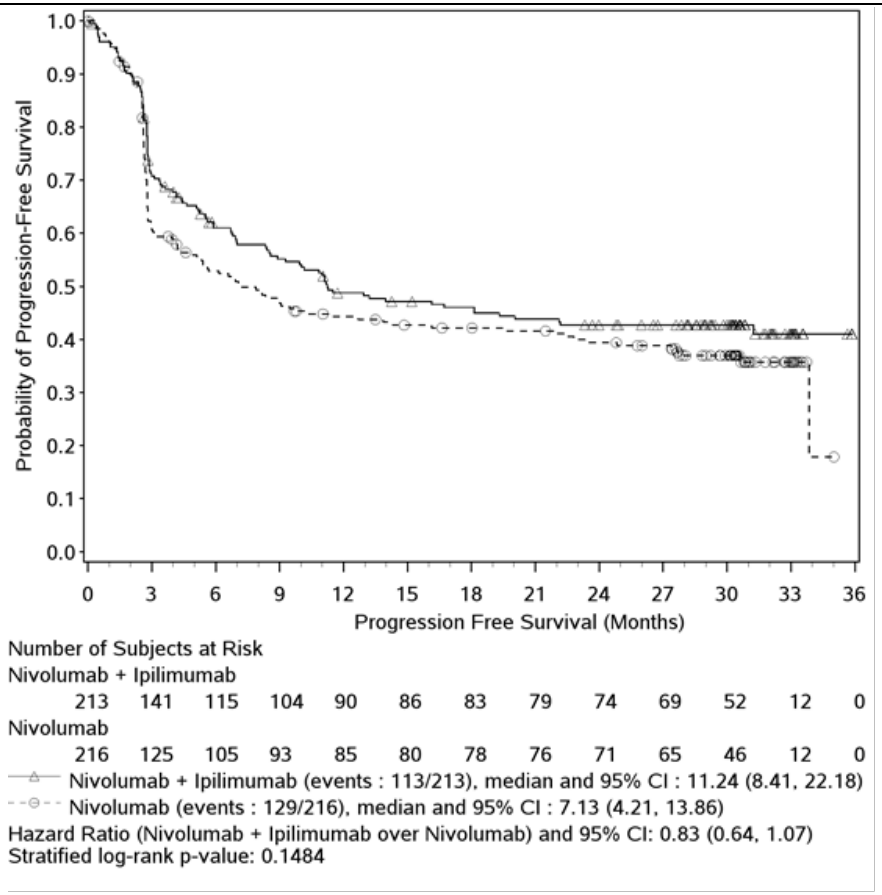


Abbildung 7: Zusatzanalyse 1: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

Zusatzanalyse 2: Objektives Ansprechen

Auch die Zusatzanalysen zum Ansprechen untermauern den positiven Trend beim Gesamtüberleben zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab: Für die Prüfarzt-bestätigte Objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR) zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab: RR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab: 1,32 (95 %-KI: 1,13; 1,53). Während sich bei 185 der 314 Nivolumab+Ipilimumab-Patienten (58,9 % (95 %-KI: 53,3; 64,4)) ein Ansprechen zeigte, war dies nur bei 141 der 316 Nivolumab-Patienten der Fall (44,6 % (95 %-KI: 39,1; 50,3)) (Tabelle 4-25, Tabelle 4-27).

Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich ein konsistentes Bild: RR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab: 1,15 (95 %-KI: 0,96; 1,38). Die fehlende Signifikanz kann auf die geringere Patientenanzahl in der Teilpopulation und die folglich breiteren Konfidenzintervalle zurückzuführen sein. Während sich bei 116 der 213 Nivolumab+Ipilimumab-Patienten (54,5 % (95 %-KI: 47,5; 61,3)) ein Ansprechen zeigte, war dies nur bei 102 der 216 Nivolumab-Patienten der Fall (47,2 % (95 %-KI: 40,4; 54,1)) (Tabelle 4-26, Tabelle 4-28).

Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation war die ARR vorteilhaft für Nivolumab+Ipilimumab. Für die Gesamtpopulation betrug die ARR durch Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab 0,14 (95 %-KI: 0,07; 0,22). Dies beinhaltet 17,2 % vs. 14,9 % der Patienten mit einem kompletten Ansprechen und 41,7 % vs. 29,7 % der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab, respektive (Tabelle 4-27). Für die BRAFwt-Teilpopulation betrug die ARR durch Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab 0,07 (95 %-KI: -0,02; 0,16). Dies beinhaltet 16,4 % vs. 17,1 % der Patienten mit einem kompletten Ansprechen und 38,0 % vs. 30,1 % der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab, respektive (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-25: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

	Nivo+Ipi		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
Objektive Ansprechrate	**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]**
	314	185 (58,9)	316	141 (44,6)	1,82 (1,32; 2,52)	1,32 (1,13; 1,53) 0,76 (0,65; 0,88)	0,14 (0,07; 0,22)	0,0003

ARR = absolute Risikoreduktion; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

(1) OR, RR, RRR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein positiver Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(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 BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 4-26: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

	Nivo+Ipi		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
Objektive Ansprechrate	**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)**
	213	116 (54,5)	216	102 (47,2)	1,35 (0,91; 2,00)	1,15 (0,96; 1,38) 0,87 (0,72; 1,04)	0,07 (-0,02; 0,16)	0,1291

ARR = absolute Risikoreduktion; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

(1) OR, RR, RRR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein positiver Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(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 PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 4-27: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

	Nivo+Ipi **N = 314**	**Nivo** **N = 316**
	n (%)	**n (%)**
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[(1)]:		
Komplettes Ansprechen (CR)	54 (17,2)	47 (14,9)
Partielles Ansprechen (PR)	131 (41,7)	94 (29,7)
Stabile Erkrankung (SD)	36 (11,5)	31 (9,8)
Progression (PD)	74 (23,6)	122 (38,6)
Nicht bestimmbar	19 (6,1)	22 (7,0)
Objektive Ansprechrate (ORR)[(2)]	185/314 (58,9)	141/316 (44,6)
(95 %-KI)[(3)]	(53,3; 64,4)	(39,1; 50,3)
Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR)[(1)]:		
Innerhalb der ersten 12 Wochen	94 (29,9)	68 (21,5)
Innerhalb der ersten 6 Monate	163 (51,9)	122 (38,6)
Innerhalb der ersten 12 Monate	182 (58,0)	135 (42,7)
Gesamt	185 (58,9)	141 (44,6)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen (zur zuletzt durchgeführten Tumorbewertung)[(4)]	**124/185 (67,0)**	**94/141 (66,7)**

BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = komplettes Ansprechen; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; ORR = objektive Ansprechrate; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung

(1) Lt. RECIST Version 1.1.

(2) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).

(3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.

(4) Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.

Tabelle 4-28: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

	Nivo+Ipi **N = 213**	**Nivo** **N = 216**
	n (%)	**n (%)**
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[(1)]:		
Komplettes Ansprechen (CR)	35 (16,4)	37 (17,1)
Partielles Ansprechen (PR)	81 (38,0)	65 (30,1)
Stabile Erkrankung (SD)	26 (12,2)	17 (7,9)
Progression (PD)	53 (24,9)	82 (38,0)
Nicht bestimmbar	18 (8,5)	15 (6,9)
Objektive Ansprechrate (ORR)[(2)]	116/213 (54,5)	102/216 (47,2)
(95 %-KI)[(3)]	(47,5; 61,3)	(40,4; 54,1)
Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR)[(1)]:		
Innerhalb der ersten 12 Wochen	58 (27,2)	46 (21,3)
Innerhalb der ersten 6 Monate	99 (46,5)	87 (40,3)
Innerhalb der ersten 12 Monate	114 (53,5)	96 (44,4)
Gesamt	116 (54,5)	102 (47,2)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen (zur zuletzt durchgeführten Tumorbewertung)[(4)]	**81/116 (69,8)**	**70/102 (68,6)**

BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = komplettes Ansprechen; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; ORR = objektive Ansprechrate; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung

(1) Lt. RECIST Version 1.1.

(2) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).

(3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.

(4) Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

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 EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Bewertung von Symptomen anhand des **EORTC QLQ-C30**-Fragebogens Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Symptomskalen berücksichtigt, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden: • Fatigue (Frage 10, 12 und 18) • Übelkeit und Erbrechen (Frage 14 und 15) • Schmerz (Frage 9 und 12) • Dyspnoe (Frage 8) • Schlaflosigkeit (Frage 11) • Appetitminderung (Frage 13) • Obstipation (Frage 16) • Diarrhoe (Frage 17) • Finanzielle Schwierigkeiten (Frage 28) Die Erhebung der Symptome unter der Therapie erfolgte zu definierten Zeitpunkten: • Woche 7 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). Fehlende Werte werden ersetzt, wobei die fehlenden Werte berechnet werden als Mittelwert aus allen entsprechenden Skalenwerten von Fragebögen, in denen mindestens die Hälfte aller Fragen bewertet wurde. Fragebögen, in denen weniger als die Hälfte der Fragen nicht beantwortet wurden, werden als fehlend behandelt. Diese Vorgehensweise entspricht dem Handbuch des verwendeten Instruments. Ein Fragebogen wird dann als “erhalten” eingestuft, wenn – nach Ersetzen fehlender Werte – mindestens eine der 15 für die Auswertung vorgesehenen Skalen (entsprechend statistischem Analyseplan) für die Analyse verwertbar ist. Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges’ g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. **Sensitivitätsanalyse** • Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um mindestens 10 Einheiten (validierte MID)

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome, EORTC QLQ-C30) in CA209-067 (Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CA209-067	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Tabelle 4-31: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (Gesamtpopulation)

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**
Woche 1 (Studienbeginn)	314	291 (92,7%)	316	289 (91,5%)
Woche 5	293	199 (67,9%)	302	251 (83,1%)
Woche 7	276	197 (71,4%)	292	255 (87,3%)
Woche 11	226	122 (54,0%)	271	213 (78,6%)
Woche 13	201	112 (55,7%)	249	203 (81,5%)
Woche 17	163	89 (54,6%)	220	164 (74,5%)
Woche 19	154	103 (66,9%)	205	170 (82,9%)
Woche 23	137	91 (66,4%)	188	141 (75,0%)
Woche 25	130	101 (77,7%)	182	150 (82,4%)
Woche 31	125	96 (76,8%)	164	125 (76,2%)
Woche 37	119	93 (78,2%)	152	116 (76,3%)
Woche 43	114	79 (69,3%)	145	106 (73,1%)
Woche 49	104	75 (72,1%)	138	98 (71,0%)
Woche 55	99	69 (69,7%)	129	87 (67,4%)
Woche 61	95	64 (67,4%)	119	86 (72,3%)
Woche 67	91	64 (70,3%)	113	76 (67,3%)
Woche 73	84	56 (66,7%)	107	68 (63,6%)
Woche 79	78	56 (71,8%)	101	69 (68,3%)

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**
Woche 85	75	52 (69,3%)	98	69 (70,4%)
Woche 91	74	53 (71,6%)	95	63 (66,3%)
Woche 97	72	50 (69,4%)	93	59 (63,4%)
Woche 103	67	47 (70,1%)	88	54 (61,4%)
Woche 109	58	39 (67,2%)	80	45 (56,3%)
Woche 115	53	36 (67,9%)	74	45 (60,8%)
Woche 121	51	40 (78,4%)	69	45 (65,2%)
Woche 127	47	37 (78,7%)	68	48 (70,6%)
Woche 133	41	31 (75,6%)	57	30 (52,6%)
Woche 139	26	20 (76,9%)	40	21 (52,5%)
Woche 145	16	14 (87,5%)	24	15 (62,5%)
Woche 151	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
Woche 157	5	3 (60,0%)	2	1 (50,0%)
Follow-Up 1	137	137 (100,0%)	141	141 (100,0%)
Follow-Up 2	132	132 (100,0%)	100	100 (100,0%)
Survival Follow-Up 1	69	0	43	1 (2,3%)
Survival Follow-Up 2	51	0	31	0
Survival Follow-Up 3	54	0	28	0
Survival Follow-Up 4	52	0	21	0

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**
Survival Follow-Up 6	33	0	12	0
Survival Follow-Up 8	25	0	10	0
Survival Follow-Up 10	10	0	2	0
Survival Follow-Up 12	6	0	0	0

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; Nivo = Nivolumab

*Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten mit Wert zu Studienbeginn und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt.

Tabelle 4-32: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**
Woche 1 (Studienbeginn)	213	193 (90,6%)	216	201 (93,1%)
Woche 5	197	138 (70,1%)	208	172 (82,7%)
Woche 7	185	130 (70,3%)	201	175 (87,1%)
Woche 11	153	80 (52,3%)	186	146 (78,5%)
Woche 13	136	74 (54,4%)	173	141 (81,5%)
Woche 17	108	58 (53,7%)	156	113 (72,4%)
Woche 19	101	62 (61,4%)	143	119 (83,2%)
Woche 23	87	57 (65,5%)	130	97 (74,6%)
Woche 25	81	62 (76,5%)	127	105 (82,7%)
Woche 31	78	59 (75,6%)	113	83 (73,5%)
Woche 37	74	59 (79,7%)	108	82 (75,9%)
Woche 43	70	47 (67,1%)	103	74 (71,8%)
Woche 49	63	45 (71,4%)	100	68 (68,0%)
Woche 55	61	42 (68,9%)	92	61 (66,3%)
Woche 61	59	39 (66,1%)	87	63 (72,4%)
Woche 67	57	37 (64,9%)	82	54 (65,9%)
Woche 73	50	29 (58,0%)	78	52 (66,7%)
Woche 79	48	31 (64,6%)	75	54 (72,0%)

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**
Woche 85	46	28 (60,9%)	72	52 (72,2%)
Woche 91	45	32 (71,1%)	70	47 (67,1%)
Woche 97	44	28 (63,6%)	70	47 (67,1%)
Woche 103	39	27 (69,2%)	67	43 (64,2%)
Woche 109	34	23 (67,6%)	60	32 (53,3%)
Woche 115	32	20 (62,5%)	55	34 (61,8%)
Woche 121	30	24 (80,0%)	51	35 (68,6%)
Woche 127	28	22 (78,6%)	50	36 (72,0%)
Woche 133	24	17 (70,8%)	41	23 (56,1%)
Woche 139	14	13 (92,9%)	27	12 (44,4%)
Woche 145	8	8 (100,0%)	18	12 (66,7%)
Woche 151	6	5 (83,3%)	6	5 (83,3%)
Woche 157	4	2 (50,0%)	2	1 (50,0%)
Follow-Up 1	84	84 (100,0%)	91	91 (100,0%)
Follow-Up 2	85	85 (100,0%)	62	62 (100,0%)
Survival Follow-Up 1	50	0	26	1 (3,8%)
Survival Follow-Up 2	32	0	19	0
Survival Follow-Up 3	38	0	18	0
Survival Follow-Up 4	35	0	13	0

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**
Survival Follow-Up 6	23	0	8	0
Survival Follow-Up 8	19	0	5	0
Survival Follow-Up 10	4	0	0	0
Survival Follow-Up 12	2	0	0	0

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; Nivo = Nivolumab

*Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten mit Wert zu Studienbeginn und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt.

Für die Gesamtpopulation lag der Anteil der ausgefüllten Fragebögen unter Nivolumab+Ipilimumab zu 15 einzelnen Erhebungszeitpunkten bis zur Woche 145 über 70 % und unter Nivolumab zu 16 einzelnen Erhebungszeitpunkten (Tabelle 4-31). Für die BRAFwt-Teilpopulation lag der Anteil der ausgefüllten Fragebögen unter Nivolumab+Ipilimumab zu 12 einzelnen Erhebungszeitpunkten bis zur Woche 139 über 70 % und unter Nivolumab zu 16 einzelnen Erhebungszeitpunkten bis zur Woche 145 (Tabelle 4-32). Nach den angegebenen Zeitpunkten in Wochen war die Anzahl der Patienten unter der Therapie in den Behandlungsgruppen jeweils ≤ 10.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**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)**
Fatigue	240	23,6 (22,2)	9,7 (1,3)	271	22,4 (21,0)	5,0 (1,2)	4,7 (1,8; 7,5) 0,001	0,28 (0,11; 0,46)
Übelkeit und Erbrechen	240	4,6 (11,7)	3,1 (0,8)	271	4,2 (11,3)	0,3 (0,7)	2,8 (0,9; 4,8) 0,004	0,25 (0,08; 0,43)
Schmerz	240	18,3 (23,4)	3,4 (1,4)	271	18,7 (23,3)	1,9 (1,3)	1,5 (-1,5; 4,5) 0,334	0,09 (-0,09; 0,26)
Dyspnoe	240	13,2 (21,7)	4,9 (1,1)	271	13,7 (22,4)	1,4 (1,0)	3,5 (1,0; 6,0) 0,006	0,24 (0,07; 0,42)
Schlaflosigkeit	240	23,8 (26,0)	-0,4 (1,3)	271	23,2 (24,4)	-3,6 (1,2)	3,2 (0,3; 6,1) 0,031	0,19 (0,02; 0,36)
Appetitminderung	240	12,2 (22,0)	6,3 (1,3)	271	9,5 (20,0)	0,7 (1,2)	5,6 (2,5; 8,8) <0,001	0,31 (0,14; 0,49)
Obstipation	240	8,7 (18,1)	2,1 (1,0)	271	9,1 (21,1)	0,8 (1,0)	1,3 (-1,1; 3,7) 0,293	0,09 (-0,08; 0,27)
Diarrhoe	240	6,0 (14,5)	3,5 (0,7)	271	3,8 (10,6)	-1,2 (0,7)	4,8 (3,0; 6,5) <0,001	0,47 (0,29; 0,65)
finanzielle Schwierigkeiten	240	15,4 (24,7)	1,6 (1,3)	271	13,3 (24,6)	-0,1 (1,2)	1,7 (-0,9; 4,3) 0,195	0,11 (-0,06; 0,29)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein.
Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**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)**
Fatigue	161	24,9 (22,2)	11,8 (1,6)	188	22,8 (21,4)	5,9 (1,4)	5,9 (2,3; 9,5) 0,001	0,34 (0,13; 0,56)
Übelkeit und Erbrechen	161	4,0 (9,8)	4,5 (1,0)	188	4,7 (11,6)	0,3 (0,9)	4,2 (1,6; 6,8) 0,002	0,34 (0,12; 0,55)
Schmerz	161	20,8 (24,9)	3,7 (1,7)	188	18,6 (23,3)	1,8 (1,5)	1,9 (-1,8; 5,6) 0,319	0,11 (-0,10; 0,32)
Dyspnoe	161	13,5 (22,8)	7,2 (1,3)	188	13,8 (23,3)	2,4 (1,2)	4,8 (1,7; 7,9) 0,003	0,32 (0,11; 0,54)
Schlaflosigkeit	161	23,8 (24,6)	-1,2 (1,5)	188	22,2 (23,9)	-3,8 (1,4)	2,6 (-1,0; 6,1) 0,159	0,15 (-0,06; 0,36)
Appetitminderung	161	13,7 (23,1)	7,3 (1,6)	188	10,6 (21,6)	-0,1 (1,5)	7,4 (3,5; 11,3) <0,001	0,40 (0,19; 0,61)
Obstipation	161	10,4 (19,8)	2,3 (1,3)	188	9,4 (21,0)	-0,3 (1,2)	2,6 (-0,3; 5,6) 0,081	0,19 (-0,02; 0,40)
Diarrhoe	161	5,4 (14,9)	4,1 (0,9)	188	3,7 (10,5)	-1,2 (0,8)	5,3 (3,2; 7,5) <0,001	0,52 (0,31; 0,74)
finanzielle Schwierigkeiten	161	13,5 (23,1)	2,9 (1,4)	188	11,9 (23,3)	0,7 (1,3)	2,2 (-0,9; 5,3) 0,168	0,15 (-0,06; 0,36)

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein.
Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) zeigten sich in CA209-067 sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) für die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitminderung und Diarrhoe, und für die Gesamtpopulation zudem für Schlaflosigkeit, statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-33, Tabelle 4-34). Bei den übrigen Symptomskalen (Schmerz, Schlaflosigkeit (nur BRAFwt-Teilpopulation), Obstipation, finanzielle Schwierigkeiten) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab.

Von den statistisch signifikanten Unterschieden war jedoch sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation nur für eine der 9 Symptomskalen der Unterschied klinisch relevant, da die untere Grenze des 95 %-KI von Hedges‘ g jeweils oberhalb der Relevanzschwelle für Hedges‘ g von 0,2 lag:

Diarrhoe:

Gesamtpopulation:
mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 4,8 (95 %-KI: 3,0; 6,5); p < 0,001
Hedges‘ g = 0,47 (95 %-KI: 0,29; 0,65)

BRAFwt-Teilpopulation:
mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 5,3 (95 %-KI: 3,2; 7,5); p < 0,001
Hedges‘ g = 0,52 (95 %-KI: 0,31; 0,74)

Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch in der Kombination mit Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE [1], wodurch sich der klinisch relevante Unterschied für diese Morbiditätsskala begründen lässt. Bei einer intensiven Beobachtung des Patienten, einer frühzeitigen Diagnose des UE sowie dessen frühzeitiger und konsequenter Behandlung ist ein Umgang mit diesem UE in der klinischen Praxis durchaus möglich. Zudem wird sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation der klinisch relevante Unterschied für Diarrhoe in der Sensitivitätsanalyse der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz nicht bestätigt (Tabelle 4-35, Tabelle 4-36).

Für alle übrigen Symptomskalen waren die Ergebnisse nicht klinisch relevant. Somit liegt insgesamt kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab bei den für die Morbidität relevanten Symptomskalen vor.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

	Nivo+Ipi		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
EORTC QLQ-C30 Symptom-skalen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[1][2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**
Fatigue	314	216 (68,8)	316	220 (69,6)	0,96 (0,68; 1,35)	1,01 (0,91; 1,13) 0,99 (0,89; 1,10)	0,00 (-0,07; 0,07)	0,8092
Übelkeit und Erbrechen	314	133 (42,4)	316	124 (39,2)	1,14 (0,83; 1,57)	1,07 (0,89; 1,29) 0,93 (0,77; 1,13)	0,03 (-0,04; 0,11)	0,4290
Schmerz	314	174 (55,4)	316	172 (54,4)	1,04 (0,76; 1,42)	1,02 (0,89; 1,18) 0,98 (0,85; 1,13)	0,01 (-0,07; 0,09)	0,8100
Dyspnoe	314	125 (39,8)	316	123 (38,9)	1,04 (0,75; 1,43)	1,03 (0,85; 1,25) 0,97 (0,80; 1,18)	0,01 (-0,07; 0,08)	0,8163
Schlaflosigkeit	314	146 (46,5)	316	131 (41,5)	1,23 (0,89; 1,68)	1,12 (0,94; 1,34) 0,89 (0,74; 1,06)	0,05 (-0,03; 0,13)	0,2074
Appetit-minderung	314	156 (49,7)	316	131 (41,5)	1,40 (1,02; 1,91)	1,20 (1,01; 1,42) 0,84 (0,70; 0,99)	0,08 (0,01; 0,16)	0,0391
Obstipation	314	103 (32,8)	316	106 (33,5)	0,97 (0,69; 1,35)	0,98 (0,78; 1,22) 1,02 (0,82; 1,28)	-0,01 (-0,08; 0,07)	0,8445
Diarrhoe	314	121 (38,5)	316	99 (31,3)	1,37 (0,99; 1,91)	1,22 (0,99; 1,51) 0,82 (0,66; 1,01)	0,07 (0,00; 0,15)	0,0582
finanzielle Schwierig-keiten	314	109 (34,7)	316	83 (26,3)	1,49 (1,06; 2,10)	1,32 (1,04; 1,68) 0,76 (0,60; 0,96)	0,08 (0,01; 0,16)	0,0220

ARR = absolute Risikoreduktion; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

(1) OR, RR, RRR und ARR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(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 BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 4-36: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

	Nivo+Ipi		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
EORTC QLQ-C30 Symptom-skalen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[1][2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**
Fatigue	213	133 (62,4)	216	156 (72,2)	0,64 (0,42; 0,96)	0,88 (0,77; 1,00) 1,14 (1,00; 1,30)	-0,09 (-0,18; 0,00)	0,0303
Übelkeit und Erbrechen	213	92 (43,2)	216	80 (37,0)	1,3 (0,88; 1,91)	1,15 (0,91; 1,46) 0,87 (0,69; 1,09)	0,07 (-0,03; 0,16)	0,1914
Schmerz	213	111 (52,1)	216	124 (57,4)	0,81 (0,55; 1,18)	0,90 (0,76; 1,07) 1,11 (0,93; 1,31)	-0,05 (-0,15; 0,04)	0,2733
Dyspnoe	213	89 (41,8)	216	80 (37,0)	1,22 (0,83; 1,81)	1,14 (0,91; 1,44) 0,88 (0,69; 1,10)	0,04 (-0,05; 0,14)	0,3131
Schlaflosigkeit	213	93 (43,7)	216	95 (44,0)	0,99 (0,67; 1,45)	1,00 (0,81; 1,24) 1,00 (0,81; 1,24)	0,00 (-0,10; 0,09)	0,9458

Appetit-minderung	213	103 (48,4)	216	90 (41,7)	1,31 (0,90; 1,92)	1,15 (0,93; 1,42) 0,87 (0,70; 1,07)	0,07 (-0,03; 0,16)	0,1630
Obstipation	213	70 (32,9)	216	68 (31,5)	1,07 (0,71; 1,60)	1,04 (0,79; 1,36) 0,96 (0,73; 1,27)	0,02 (-0,07; 0,11)	0,7557
Diarrhoe	213	77 (36,2)	216	65 (30,1)	1,31 (0,88; 1,97)	1,20 (0,91; 1,57) 0,84 (0,64; 1,10)	0,06 (-0,03; 0,15)	0,1825
finanzielle Schwierig-keiten	213	71 (33,3)	216	56 (25,9)	1,43 (0,94; 2,17)	1,29 (0,96; 1,73) 0,78 (0,58; 1,04)	0,07 (-0,01; 0,16)	0,0948

ARR = absolute Risikoreduktion; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

(1) OR, RR, RRR und ARR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(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 PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

In der Sensitivitätsanalyse der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigten sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation für die Symptomskalen Appetitminderung und finanzielle Schwierigkeiten statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-35). Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich für Fatigue ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-36)

Für die Symptomskala Diarrhoe zeigte sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab und bestätigte somit nicht das Ergebnis der Hauptanalyse (Tabelle 4-33, Tabelle 4-34).

Für alle übrigen Symptomskalen bestätigten die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Bewertung des Gesundheitszustands anhand des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (**EQ-5D)**-Fragebogens mit folgendem Summen-Score: • EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Die Änderung des EQ-5D-VAS unter der Therapie wird operationalisiert als mittlere Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert: • Woche 7 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. Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
	Sensitivitätsanalysen • Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des EQ-5D-VAS um mindestens 7 mm bzw. 10 mm (unterer bzw. oberer Grenzwert der validierten MID) • Zeitlicher Verlauf der mittleren Änderung zum Ausgangswert des visuellen Analogskalenwertes mit einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) in CA209-067 (Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-067	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS als hoch eingestuft.

Tabelle 4-39: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (Gesamtpopulation)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**
Woche 1 (Studienbeginn)	314	291 (92,7%)	316	287 (90,8%)
Woche 5	293	197 (67,2%)	302	249 (82,5%)
Woche 7	276	196 (71,0%)	292	255 (87,3%)
Woche 11	226	122 (54,0%)	271	213 (78,6%)
Woche 13	201	112 (55,7%)	249	203 (81,5%)
Woche 17	163	89 (54,6%)	220	164 (74,5%)
Woche 19	154	103 (66,9%)	205	169 (82,4%)
Woche 23	137	91 (66,4%)	188	141 (75,0%)
Woche 25	130	101 (77,7%)	182	150 (82,4%)
Woche 31	125	96 (76,8%)	164	125 (76,2%)
Woche 37	119	92 (77,3%)	152	116 (76,3%)
Woche 43	114	79 (69,3%)	145	105 (72,4%)
Woche 49	104	75 (72,1%)	138	98 (71,0%)
Woche 55	99	69 (69,7%)	129	87 (67,4%)
Woche 61	95	64 (67,4%)	119	86 (72,3%)
Woche 67	91	64 (70,3%)	113	76 (67,3%)
Woche 73	84	56 (66,7%)	107	68 (63,6%)
Woche 79	78	56 (71,8%)	101	69 (68,3%)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**
Woche 85	75	52 (69,3%)	98	69 (70,4%)
Woche 91	74	53 (71,6%)	95	63 (66,3%)
Woche 97	72	50 (69,4%)	93	59 (63,4%)
Woche 103	67	47 (70,1%)	88	54 (61,4%)
Woche 109	58	39 (67,2%)	80	44 (55,0%)
Woche 115	53	36 (67,9%)	74	45 (60,8%)
Woche 121	51	40 (78,4%)	69	45 (65,2%)
Woche 127	47	37 (78,7%)	68	48 (70,6%)
Woche 133	41	30 (73,2%)	57	30 (52,6%)
Woche 139	26	20 (76,9%)	40	21 (52,5%)
Woche 145	16	14 (87,5%)	24	15 (62,5%)
Woche 151	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
Woche 157	5	3 (60,0%)	2	1 (50,0%)
Follow-Up 1	137	137 (100,0%)	141	141 (100,0%)
Follow-Up 2	132	132 (100,0%)	100	100 (100,0%)
Survival Follow-Up 1	69	67 (97,1%)	43	42 (97,7%)
Survival Follow-Up 2	51	50 (98,0%)	31	30 (96,8%)
Survival Follow-Up 3	54	54 (100,0%)	28	27 (96,4%)
Survival Follow-Up 4	52	51 (98,1%)	21	20 (95,2%)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**
Survival Follow-Up 6	33	32 (97,0%)	12	12 (100,0%)
Survival Follow-Up 8	25	25 (100,0%)	10	10 (100,0%)
Survival Follow-Up 10	10	9 (90,0%)	2	2 (100,0%)
Survival Follow-Up 12	6	6 (100,0%)	0	0

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; Nivo = Nivolumab

*Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten mit Wert zu Studienbeginn und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt.

Tabelle 4-40: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**
Woche 1 (Studienbeginn)	213	193 (90,6%)	216	200 (92,6%)
Woche 5	197	137 (69,5%)	208	170 (81,7%)
Woche 7	185	129 (69,7%)	201	175 (87,1%)
Woche 11	153	80 (52,3%)	186	146 (78,5%)
Woche 13	136	74 (54,4%)	173	141 (81,5%)
Woche 17	108	58 (53,7%)	156	113 (72,4%)
Woche 19	101	62 (61,4%)	143	118 (82,5%)
Woche 23	87	57 (65,5%)	130	97 (74,6%)
Woche 25	81	62 (76,5%)	127	105 (82,7%)
Woche 31	78	59 (75,6%)	113	83 (73,5%)
Woche 37	74	58 (78,4%)	108	82 (75,9%)
Woche 43	70	47 (67,1%)	103	73 (70,9%)
Woche 49	63	45 (71,4%)	100	68 (68,0%)
Woche 55	61	42 (68,9%)	92	61 (66,3%)
Woche 61	59	39 (66,1%)	87	63 (72,4%)
Woche 67	57	37 (64,9%)	82	54 (65,9%)
Woche 73	50	29 (58,0%)	78	52 (66,7%)
Woche 79	48	31 (64,6%)	75	54 (72,0%)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**
Woche 85	46	28 (60,9%)	72	52 (72,2%)
Woche 91	45	32 (71,1%)	70	47 (67,1%)
Woche 97	44	28 (63,6%)	70	47 (67,1%)
Woche 103	39	27 (69,2%)	67	43 (64,2%)
Woche 109	34	23 (67,6%)	60	32 (53,3%)
Woche 115	32	20 (62,5%)	55	34 (61,8%)
Woche 121	30	24 (80,0%)	51	35 (68,6%)
Woche 127	28	22 (78,6%)	50	36 (72,0%)
Woche 133	24	16 (66,7%)	41	23 (56,1%)
Woche 139	14	13 (92,9%)	27	12 (44,4%)
Woche 145	8	8 (100,0%)	18	12 (66,7%)
Woche 151	6	5 (83,3%)	6	5 (83,3%)
Woche 157	4	2 (50,0%)	2	1 (50,0%)
Follow-Up 1	84	84 (100,0%)	91	91 (100,0%)
Follow-Up 2	85	85 (100,0%)	62	62 (100,0%)
Survival Follow-Up 1	50	48 (96,0%)	26	26 (100,0%)
Survival Follow-Up 2	32	32 (100,0%)	19	18 (94,7%)
Survival Follow-Up 3	38	38 (100,0%)	18	17 (94,4%)
Survival Follow-Up 4	35	35 (100,0%)	13	12 (92,3%)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**
Survival Follow-Up 6	23	22 (95,7%)	8	8 (100,0%)
Survival Follow-Up 8	19	19 (100,0%)	5	5 (100,0%)
Survival Follow-Up 10	4	4 (100,0%)	0	0
Survival Follow-Up 12	2	2 (100,0%)	0	0

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; Nivo = Nivolumab

*Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten mit Wert zu Studienbeginn und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt.

Für die Gesamtpopulation lag der Anteil der ausgefüllten Fragebögen unter Nivolumab+Ipilimumab zu 15 einzelnen Erhebungszeitpunkten bis zur Woche 145 über 70 % und unter Nivolumab zu 16 einzelnen Erhebungszeitpunkten (Tabelle 4-39). Für die BRAFwt-Teilpopulation lag der Anteil der ausgefüllten Fragebögen unter Nivolumab+Ipilimumab zu 10 einzelnen Erhebungszeitpunkten bis zur Woche 139 über 70 % und unter Nivolumab zu 16 einzelnen Erhebungszeitpunkten bis zur Woche 145 (Tabelle 4-40). Nach den angegebenen Zeitpunkten in Wochen war die Anzahl der Patienten unter der Therapie in den Behandlungsgruppen jeweils ≤ 10.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
EQ-5D	**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)**
EQ-5D Visueller Analog-skalenwert (EQ-5D-VAS)	240	74,2 (20,1)	-3,4 (1,0)	269	75,6 (18,8)	-0,9 (1,0)	-2,5 (-4,9; -0,1) 0,043	-0,18 (-0,35; -0,01)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
EQ-5D	**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)**
EQ-5D Visueller Analog-skalenwert (EQ-5D-VAS)	161	73,2 (19,7)	-4,6 (1,2)	187	75,0 (18,9)	-1,0 (1,1)	-3,6 (-6,5; -0,7) 0,015	-0,26 (-0,47; -0,05)

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) zeigte sich in CA209-067 sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation mit dem MMRM ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-41, Tabelle 4-42).

Diese Unterschiede waren jedoch nicht klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges‘ g jeweils nicht unterhalb der Relevanzschwelle für Hedges‘ g von -0,2 lag.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

	Nivo+Ipi		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
EQ-5D	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[1][2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) (MID 10 Punkte)	314	183 (58,3)	316	168 (53,2)	1,23 (0,90; 1,69)	1,10 (0,96; 1,27) 0,91 (0,79; 1,23)	0,05 (-0,03; 0,13)	0,2010
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) (MID 7 Punkte)	314	195 (62,1)	316	183 (57,9)	1,19 (0,86; 1,64)	1,08 (0,95; 1,23) 0,93 (0,82; 1,05)	0,04 (-0,03; 0,12)	0,2871

ARR = absolute Risikoreduktion; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MID = Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference); N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) OR, RR, RRR und ARR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(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 BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

	Nivo+Ipi		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
EQ-5D	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[1][2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) (MID 10 Punkte)	213	124 (58,2)	216	116 (53,7)	1,20 (0,82; 1,76)	1,10 (0,93; 1,30) 0,91 (0,77; 1,07)	0,05 (-0,05; 0,14)	0,3500
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) (MID 7 Punkte)	213	132 (62,0)	216	127 (58,8)	1,14 (0,77; 1,68)	1,06 (0,91; 1,24) 0,94 (0,81; 1,10)	0,03 (-0,06; 0,13)	0,5027

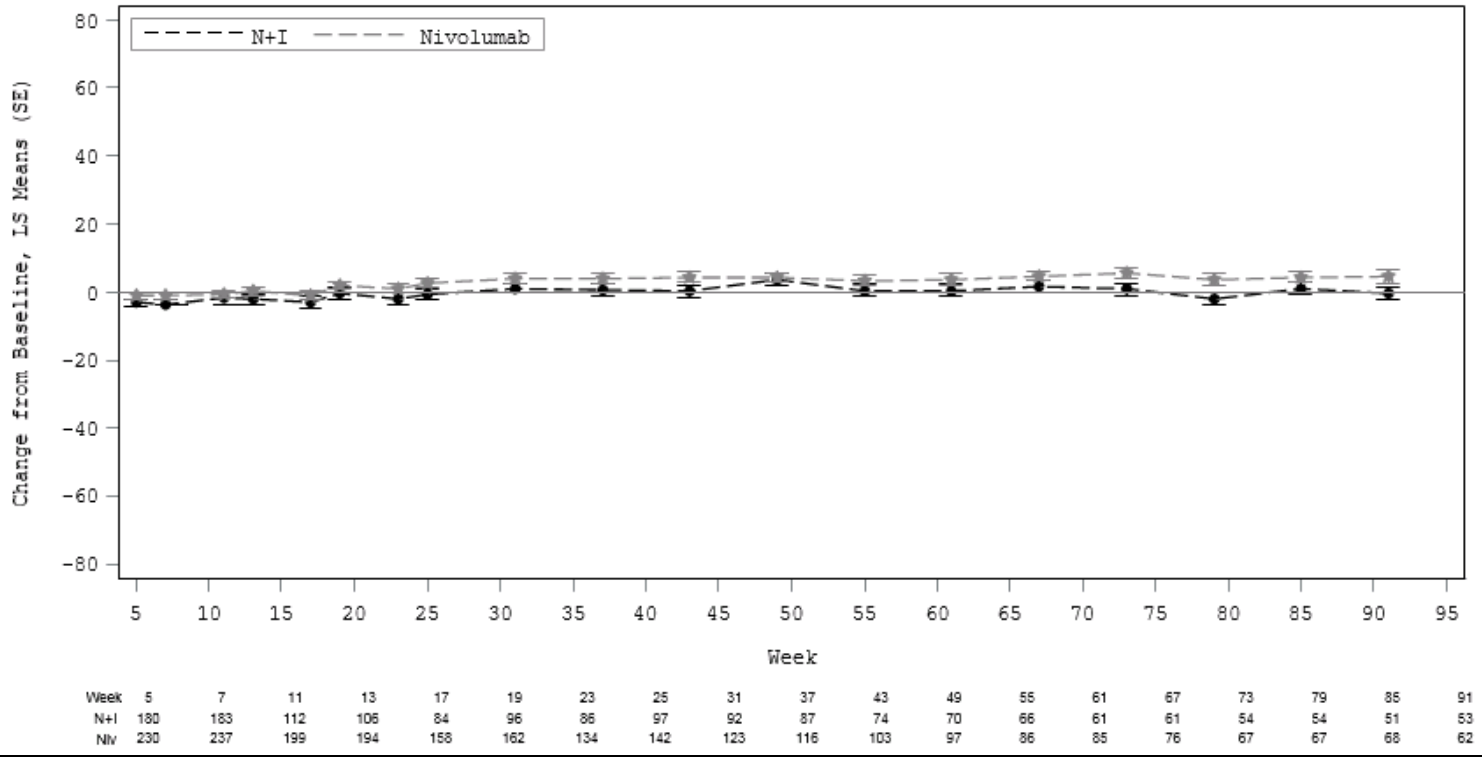
ARR = absolute Risikoreduktion; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MID = Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference); N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) OR, RR, RRR und ARR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

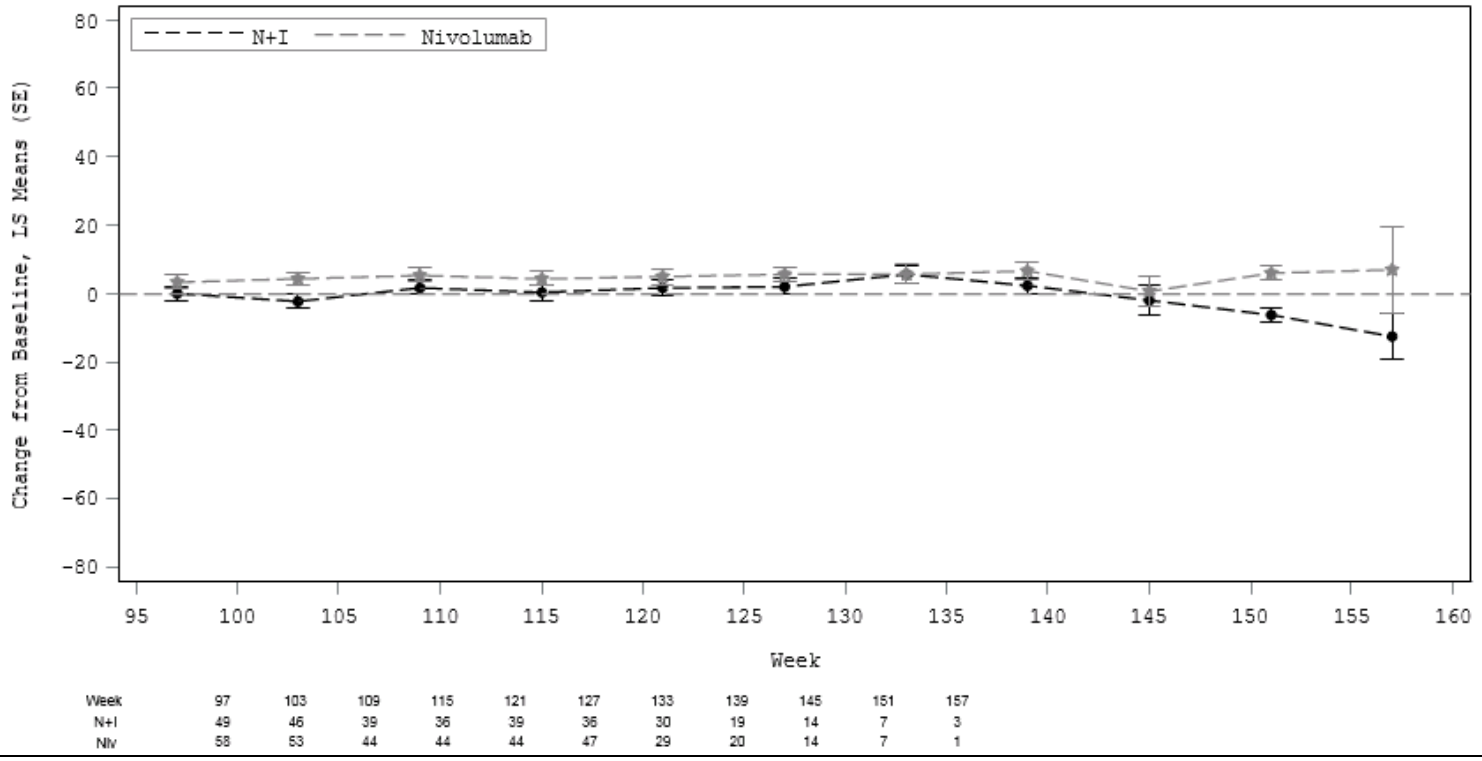
(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische 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 PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

In der Sensitivitätsanalyse 1 der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 7 mm bzw. 10 mm als untere bzw. obere Grenze der validierten MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich in CA209-067 sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-43, Tabelle 4-44). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.



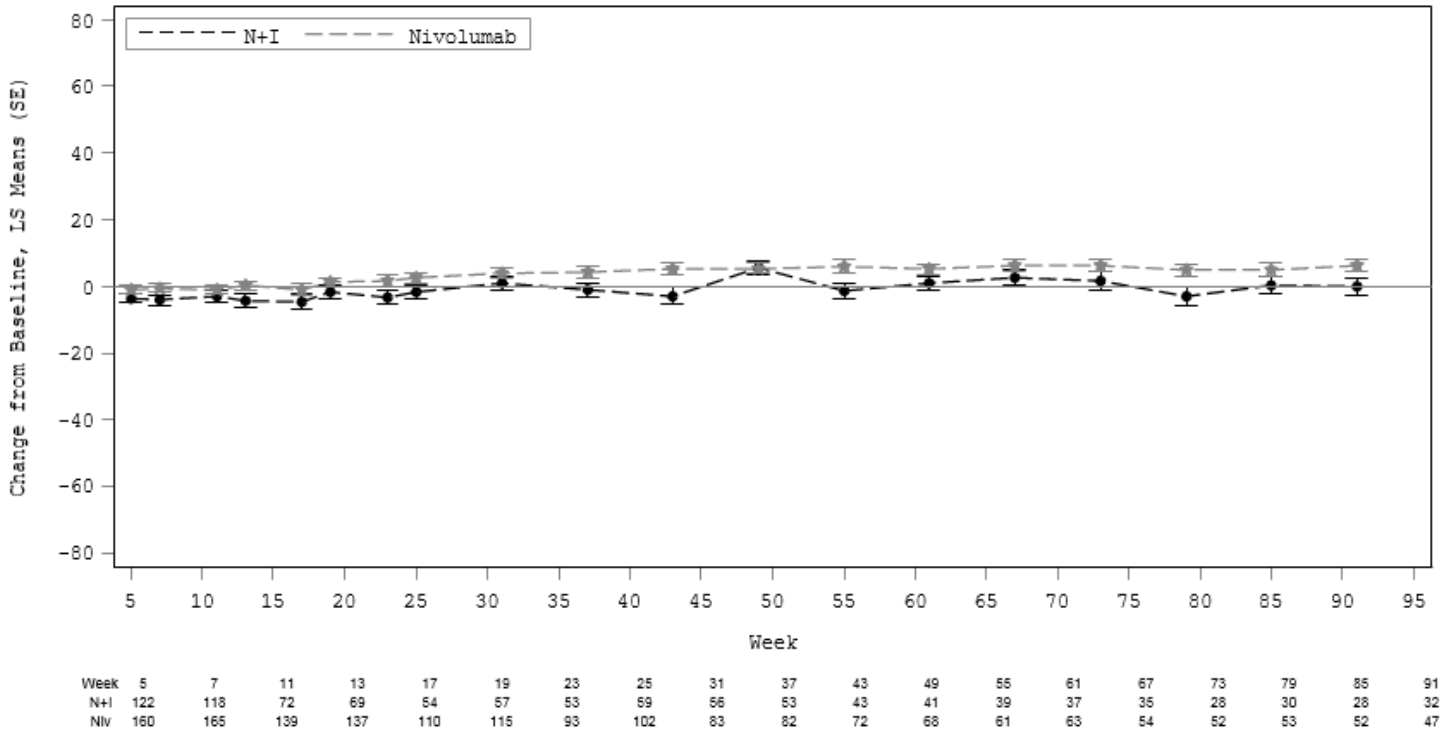
Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation) bis Woche 95;
Fortsetzung (Zeitlicher Verlauf Woche 95 bis 157): siehe nächste Seite



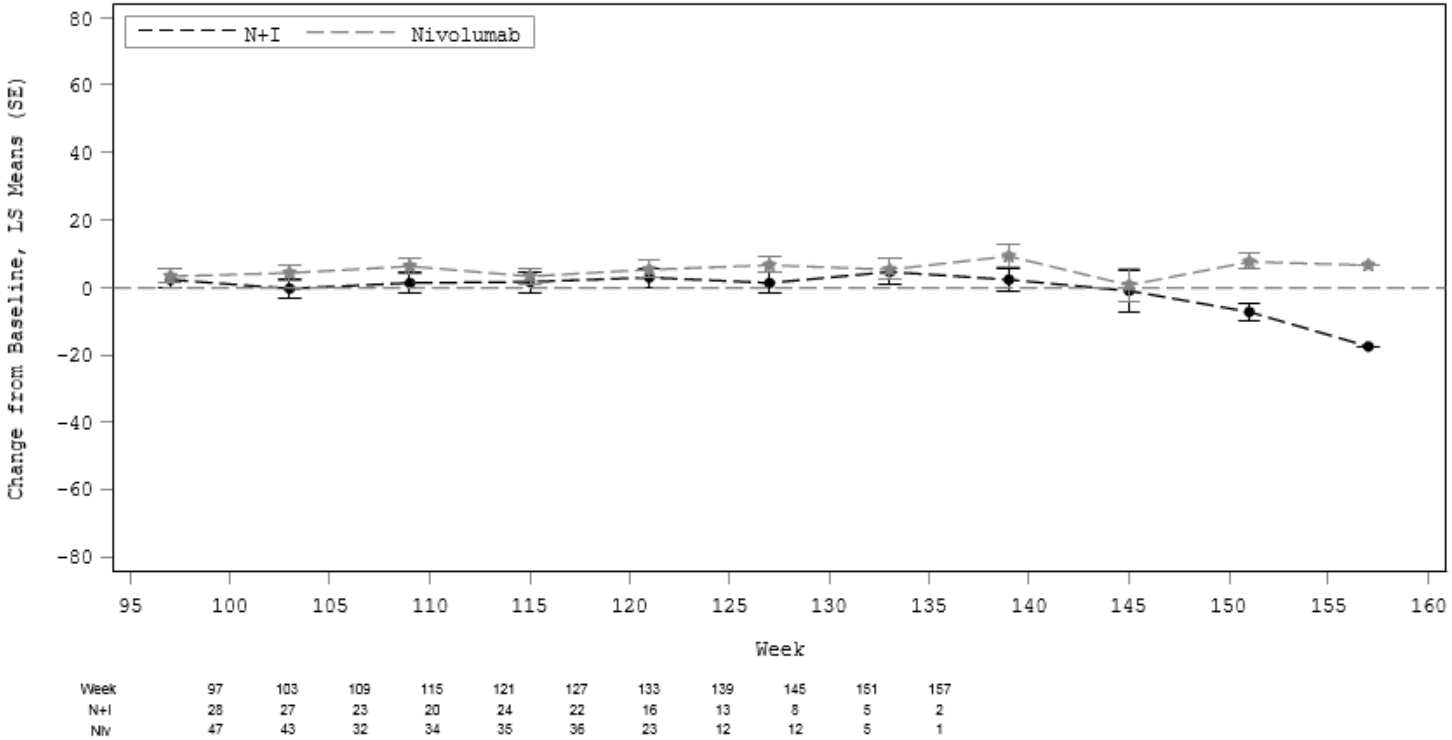
Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation) Woche 95 bis 157;
Zeitlicher Verlauf bis Woche 95: siehe vorherige Seite

Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

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



Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) bis Woche 95;
Fortsetzung (Zeitlicher Verlauf Woche 95 bis 157): siehe nächste Seite



Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) Woche 95 bis 157;
Zeitlicher Verlauf bis Woche 95: siehe vorherige Seite

Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

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

In der Sensitivitätsanalyse 2 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 10, Abbildung 11). Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation blieb in beiden Behandlungsgruppen der EQ-5D-VAS in CA209-067 relativ stabil über die Zeit. Es zeigte sich sowohl in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe als auch in der Nivolumab-Gruppe über einen langen Zeitraum jeweils keine Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS. Für die Gesamtpopulation war ab Woche 151 die Patientenanzahl im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und im Nivolumab-Arm zu gering für valide Aussagen (< 10 Patienten). Für die BRAFwt-Teilpopulation war ab Woche 145 die Patientenanzahl im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und ab Woche 151 im Nivolumab-Arm zu gering für valide Aussagen (< 10 Patienten).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 12: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

4.3.1.3.1.4 Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-45: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des **EORTC QLQ-C30**-Fragebogens Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Skalen berücksichtig, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden: • Physikalische Funktion (Fragen 1 bis 5) • Rollenfunktion (Frage 6 und 7) • Emotionale Funktion (Fragen 21 bis 24) • Kognitive Funktion (Frage 20 und 25) • Soziale Funktion (Frage 26 und 27) • Beurteilung des gesundheitlichen Status insgesamt (Frage 29 und 30) Die Erhebung der Lebensqualität unter der Therapie erfolgte zu definierten Zeitpunkten: • Woche 7 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). Fehlende Werte werden ersetzt, wobei die fehlenden Werte berechnet werden als Mittelwert aus allen entsprechenden Skalenwerten von Fragebögen, in denen mindestens die Hälfte aller Fragen bewertet wurde. Fragebögen, in denen weniger als die Hälfte der Fragen nicht beantwortet wurden, werden als fehlend behandelt. Diese Vorgehensweise entspricht dem Handbuch des verwendeten Instruments. Ein Fragebogen wird dann als “erhalten” eingestuft, wenn – nach Ersetzen fehlender Werte – mindestens eine der 15 für die Auswertung vorgesehenen Skalen (entsprechend statistischem Analyseplan) für die Analyse verwertbar ist. Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges’ g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. **Sensitivitätsanalysen** • Anzahl der Patienten mit Verschlecherung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Einheiten (validierte MID) • Zeitlicher Verlauf der mittleren Änderung zum Ausgangswert des gesundheitlichen Status insgesamt mit einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in CA209-067 (Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CA209-067	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	**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)**
gesundheitlicher Status insgesamt	240	70,9 (22,3)	-6,5 (1,0)	271	74,5 (19,5)	-3,3 (1,0)	-3,3 (-5,7; -0,8) 0,009	-0,23 (-0,41; -0,06)
physikalische Funktion	240	86,0 (19,3)	-7,2 (1,0)	271	87,6 (17,2)	-4,3 (1,0)	-2,9 (-5,1; -0,7) 0,011	-0,23 (-0,40; -0,05)
Rollenfunktion	240	83,9 (24,8)	-11,2 (1,5)	271	84,3 (23,8)	-6,1 (1,4)	-5,1 (-8,5; -1,7) 0,004	-0,26 (-0,43; -0,08)
emotionale Funktion	240	75,9 (18,7)	2,1 (1,0)	271	78,7 (18,1)	4,4 (0,9)	-2,3 (-4,4; -0,2) 0,033	-0,19 (-0,36; -0,01)
kognitive Funktion	240	90,6 (15,0)	-5,0 (0,9)	271	91,9 (13,8)	-3,5 (0,9)	-1,5 (-3,4; 0,4) 0,126	-0,14 (-0,31; 0,04)
soziale Funktion	240	84,0 (22,4)	-5,6 (1,2)	271	84,3 (21,9)	-2,1 (1,2)	-3,5 (-6,4; -0,7) 0,015	-0,22 (-0,39; -0,04)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	**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)**
gesundheitlicher Status insgesamt	161	69,5 (22,5)	-7,7 (1,3)	188	75,0 (19,3)	-3,5 (1,2)	-4,2 (-7,3; -1,2) 0,006	-0,29 (-0,50; -0,08)
physikalische Funktion	161	83,8 (20,6)	-8,0 (1,3)	188	86,7 (18,6)	-4,2 (1,2)	-3,9 (-6,7; -1,1) 0,006	-0,29 (-0,50; -0,08)
Rollenfunktion	161	83,2 (24,9)	-13,3 (1,9)	188	83,8 (24,0)	-6,6 (1,7)	-6,7 (-10,9; -2,5) 0,002	-0,33 (-0,55; -0,12)
emotionale Funktion	161	74,6 (19,1)	1,6 (1,2)	188	79,3 (18,1)	4,5 (1,1)	-2,9 (-5,6; -0,2) 0,034	-0,23 (-0,44; -0,02)
kognitive Funktion	161	89,4 (15,2)	-5,4 (1,1)	188	91,6 (14,1)	-3,4 (1,0)	-2,0 (-4,3; 0,3) 0,095	-0,18 (-0,39; 0,03)
soziale Funktion	161	82,9 (22,7)	-5,4 (1,5)	188	84,0 (22,7)	-1,7 (1,4)	-3,7 (-7,2; -0,2) 0,039	-0,22 (-0,43; -0,01)

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigten sich in CA209-067 sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation mit dem MMRM für die Funktionsskalen gesundheitlicher Status insgesamt, physikalische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-47, Tabelle 4-48). Für kognitive Funktion zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab.

Die statistisch signifikanten Unterschiede waren jedoch alle nicht klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges‘ g jeweils nicht unterhalb der Relevanzschwelle für Hedges‘ g von -0,2 lag.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-49: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

	Nivo+Ipi		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
EORTC QLQ-C30 Symptom-skalen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)[(1)]**	**RR (95 %-KI)[(1)] RRR (95 %-KI)[(1)(2)]**	**ARR (95 %-KI)[(1)]**	**p-Wert[(3)]**
gesundheit-licher Status insgesamt	314	180 (57,3)	316	175 (55,4)	1,08 (0,79; 1,48)	1,05 (0,91; 1,2) 0,95 (0,83; 1,09)	0,02 (-0,06; 0,10)	0,6384
physikalische Funktion	314	169 (53,8)	316	151 (47,8)	1,27 (0,93; 1,74)	1,13 (0,97; 1,32) 0,89 (0,76; 1,03)	0,06 (-0,02; 0,14)	0,1326
Rollenfunktion	314	193 (61,5)	316	184 (58,2)	1,14 (0,83; 1,57)	1,06 (0,93; 1,21) 0,94 (0,83; 1,07)	0,03 (-0,04; 0,11)	0,4074
emotionale Funktion	314	112 (35,7)	316	109 (34,5)	1,05 (0,76; 1,46)	1,04 (0,84; 1,28) 0,96 (0,78; 1,19)	0,01 (-0,06; 0,09)	0,7652
kognitive Funktion	314	164 (52,2)	316	142 (44,9)	1,34 (0,98; 1,83)	1,17 (0,99; 1,37) 0,86 (0,73; 1,01)	0,07 (-0,01; 0,15)	0,0696
soziale Funktion	314	190 (60,5)	316	159 (50,3)	1,51 (1,10; 2,08)	1,21 (1,05; 1,39) 0,83 (0,72; 0,95)	0,10 (0,03; 0,18)	0,0102

ARR = absolute Risikoreduktion; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

(1) OR, RR, RRR und ARR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(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 BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 4-50: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

	Nivo+Ipi		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
EORTC QLQ-C30 Symptom-skalen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[1][2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**
gesundheit-licher Status insgesamt	213	112 (52,6)	216	124 (57,4)	0,82 (0,56; 1,20)	0,92 (0,78; 1,09) 1,08 (0,91; 1,29)	-0,05 (-0,14; 0,05)	0,3154
physikalische Funktion	213	107 (50,2)	216	100 (46,3)	1,17 (0,80; 1,71)	1,09 (0,89; 1,32) 0,92 (0,76; 1,12)	0,04 (-0,05; 0,13)	0,4138
Rollenfunktion	213	125 (58,7)	216	128 (59,3)	0,98 (0,66; 1,44)	0,99 (0,85; 1,16) 1,01 (0,86; 1,18)	-0,01 (-0,1; 0,09)	0,9045
emotionale Funktion	213	69 (32,4)	216	79 (36,6)	0,83 (0,56; 1,24)	0,89 (0,68; 1,15) 1,13 (0,87; 1,46)	-0,04 (-0,13; 0,05)	0,3619
kognitive Funktion	213	108 (50,7)	216	97 (44,9)	1,26 (0,86; 1,84)	1,14 (0,93; 1,39) 0,88 (0,72; 1,07)	0,06 (-0,04; 0,15)	0,2304
soziale Funktion	213	121 (56,8)	216	111 (51,4)	1,25 (0,85; 1,82)	1,10 (0,92; 1,31) 0,91 (0,76; 1,08)	0,05 (-0,04; 0,15)	0,2599

ARR = absolute Risikoreduktion; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

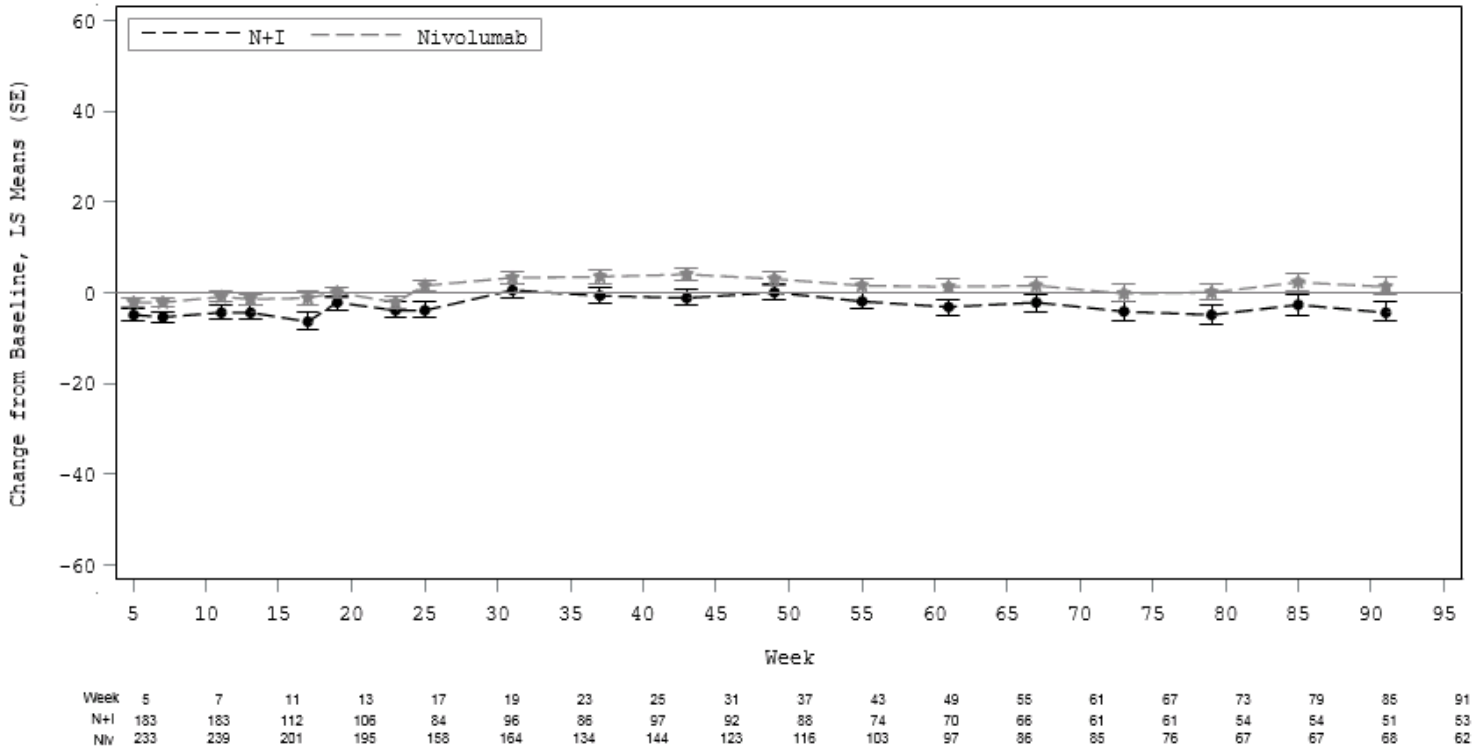
(1) OR, RR, RRR und ARR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(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.

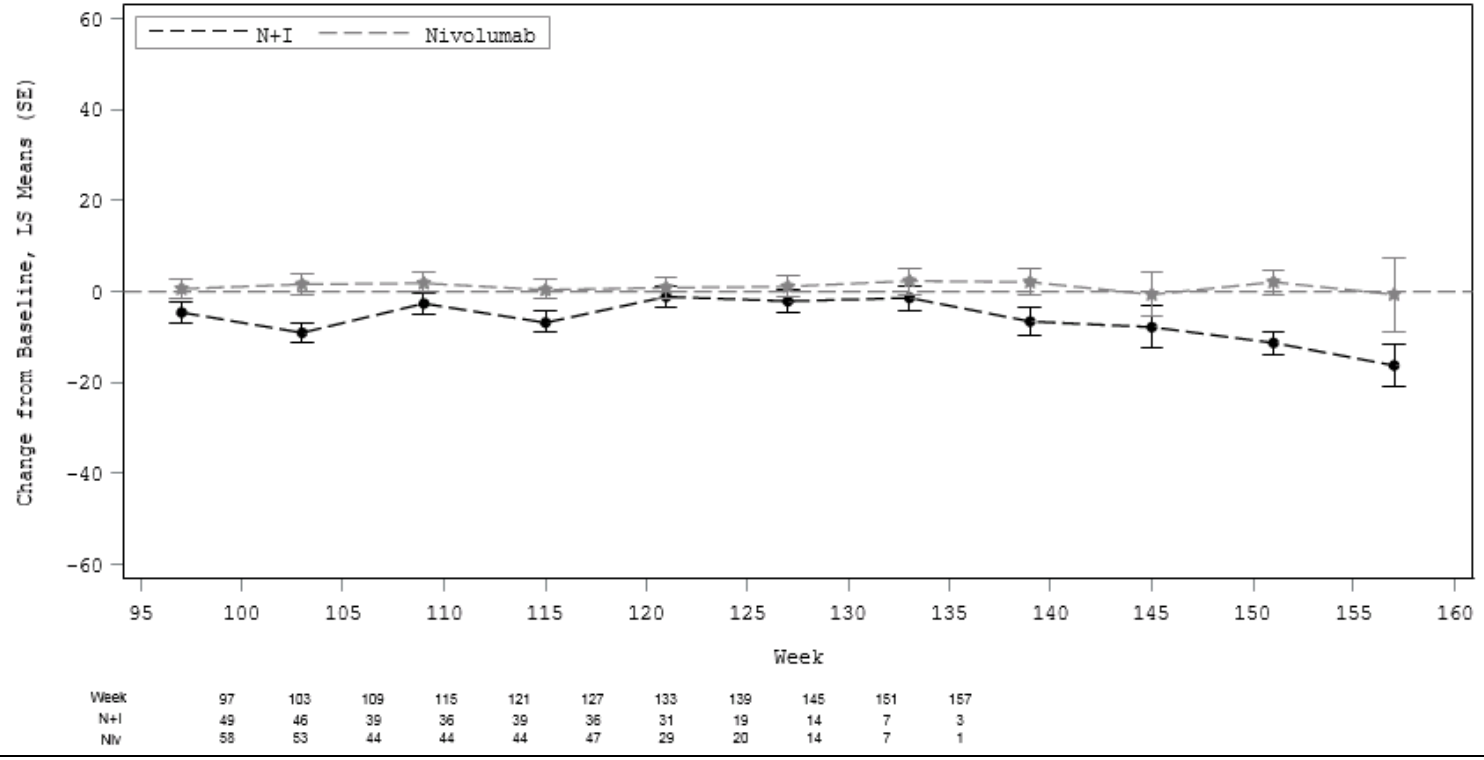
(3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

In der Sensitivitätsanalyse 1 der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation für die Funktionsskala soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab.

Für alle übrigen Funktionsskalen sowie für alle Funktionsskalen für die BRAFwt-Teilpopulation zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-49, Tabelle 4-50) und bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.



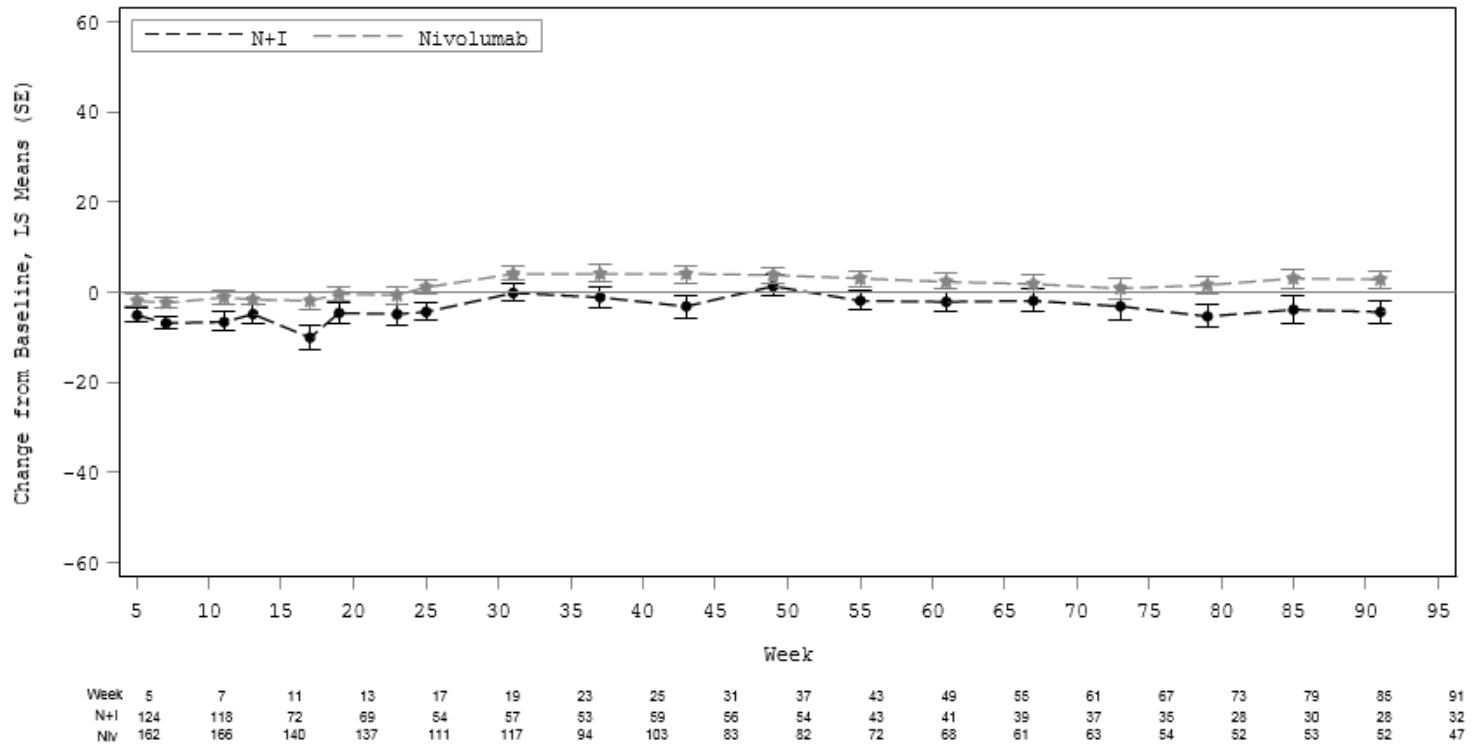
Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) bis Woche 95; Fortsetzung (Zeitlicher Verlauf Woche 95 bis 157): siehe nächste Seite



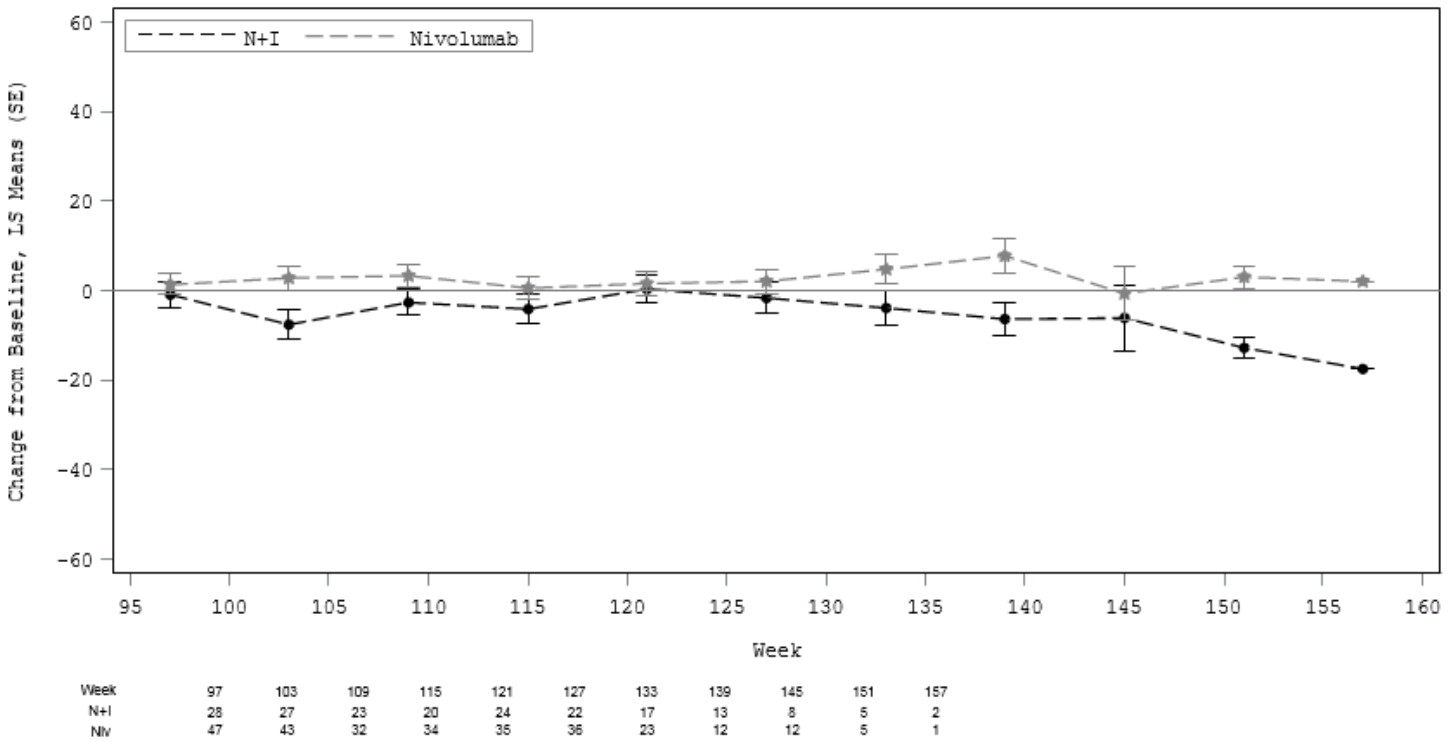
Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) Woche 95 bis 157; Zeitlicher Verlauf bis Woche 95: siehe vorherige Seite

Abbildung 13: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

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



Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) bis Woche 95; Fortsetzung (Zeitlicher Verlauf Woche 95 bis 157): siehe nächste Seite



Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) Woche 95 bis 157; Zeitlicher Verlauf bis Woche 95: siehe vorherige Seite

Abbildung 14: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

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

In der Sensitivitätsanalyse 2 wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 13, Abbildung 14). Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation blieb in beiden Behandlungsgruppen der gesundheitliche Status in CA209-067 insgesamt relativ stabil. Für die Gesamtpopulation war ab Woche 151 die Patientenanzahl im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und im Nivolumab-Arm zu gering für valide Aussagen (< 10 Patienten). Für die BRAFwt-Teilpopulation war ab Woche 145 die Patientenanzahl im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und ab Woche 151 im Nivolumab-Arm zu gering für valide Aussagen (< 10 Patienten).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

4.3.1.3.1.5 Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

Tabelle 4-51: Operationalisierung von generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Bewertung der generischen Lebensqualität anhand des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (**EQ-5D)**-Fragebogens mit folgenden Subskalen (Domänen): • Index-Wert (utility score) • Beweglichkeit/Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerz/körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als mittlere Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert: • Woche 7 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. Die Änderung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenz unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Zusätzlich zu der mittleren Differenz unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab wurde die standardisierte mittlere Differenz (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. **Sensitivitätsanalyse** • Anzahl der Patienten mit Verschlecherung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) um mindestens 0,08 Einheiten (validierte MID) • Zeitlicher Verlauf der mittleren Änderung zum Ausgangswert des EQ-5D-Index-Werts (utility score) mit einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für generische Lebensqualität (EQ-5D) in CA209-067 (Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CA209-067	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert als hoch eingestuft.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
EQ-5D	**N**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung zu Studien-beginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung zu Studien-beginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	240	0,785 (0,229)	-0,028 (0,012)	269	0,801 (0,218)	-0,006 (0,011)	-0,022 (-0,050; 0,005) 0,111	-0,141 (-0,315; 0,033)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
EQ-5D	**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)**
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	161	0,761 (0,236)	-0,043 (0,015)	187	0,801 (0,232)	-0,007 (0,014)	-0,036 (-0,071; -0,001) 0,042	-0,218 (-0,430; -0,007)

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-53). Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab, der jedoch nicht klinisch relevant war, da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges‘ g nicht unterhalb der Relevanzschwelle für Hedges‘ g von -0,2 lag (Tabelle 4-54).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-55: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

	Nivo+Ipi		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
EQ-5D	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)(1)**	**RR (95 %-KI)(1) RRR (95 %-KI)(1)(2)**	**ARR (95 %-KI)(1)**	**p-Wert(3)**
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	314	177 (56,4)	316	167 (52,9)	1,15 (0,84; 1,58)	1,07 (0,93; 1,23) 0,94 (0,81; 1,08)	0,03 (-0,04; 0,11)	0,3877

ARR = absolute Risikoreduktion; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

(1) OR, RR, RRR und ARR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(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 BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

	Nivo+Ipi		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
EQ-5D	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)(1)**	**RR (95 %-KI)(1) RRR (95 %-KI)(1)(2)**	**ARR (95 %-KI)(1)**	**p-Wert(3)**
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	213	115 (54,0)	216	111 (51,4)	1,11 (0,76; 1,62)	1,05 (0,88; 1,25) 0,95 (0,80; 1,14)	0,03 (-0,07; 0,12)	0,5963

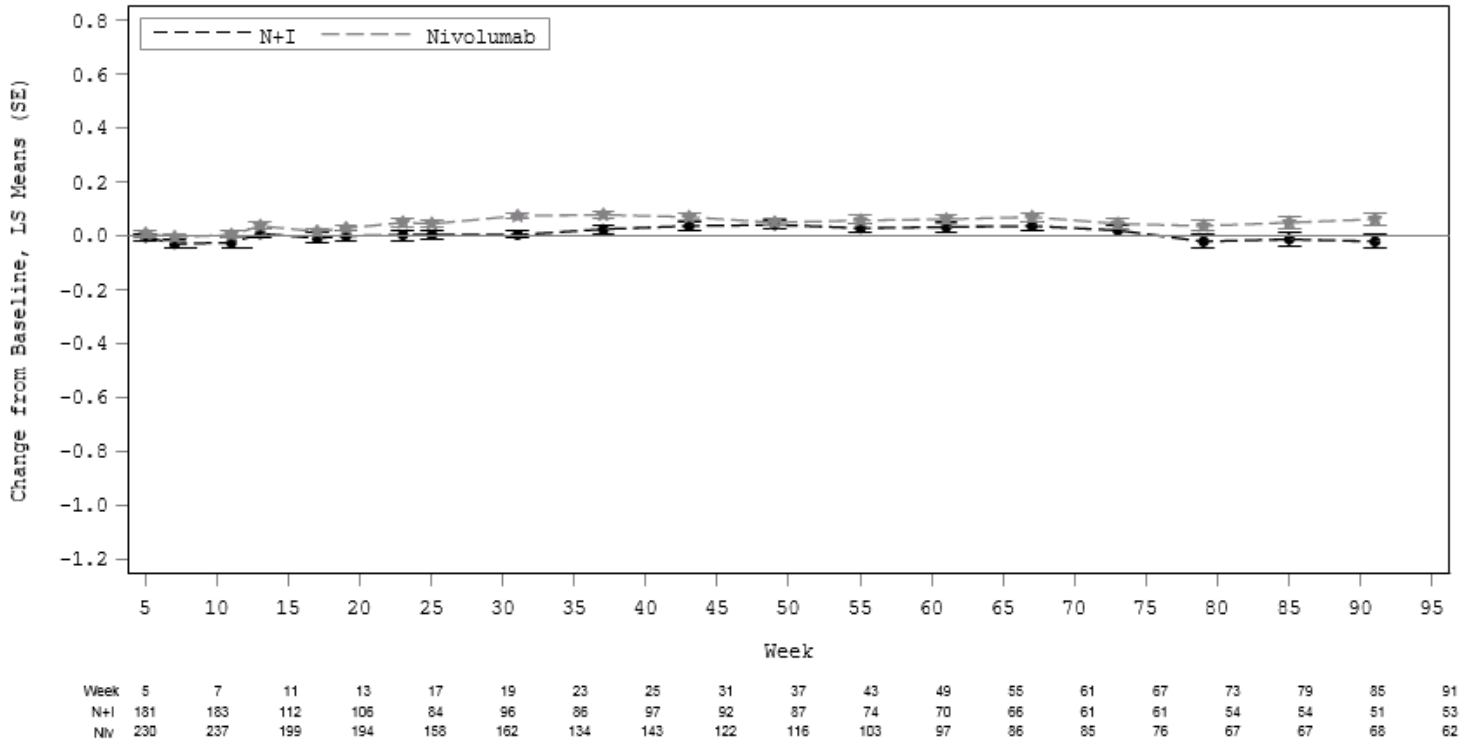
ARR = absolute Risikoreduktion; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

(1) OR, RR, RRR und ARR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

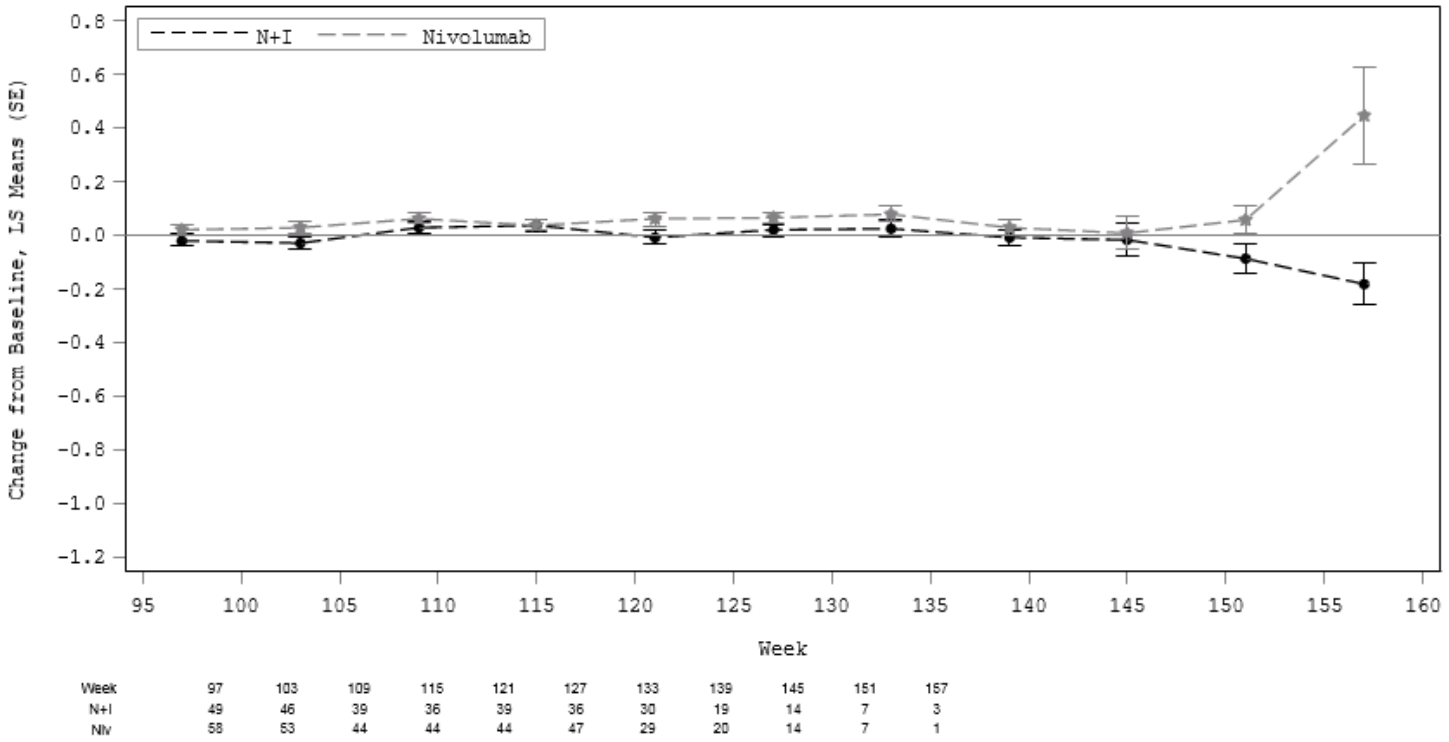
(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische 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 PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

In der Sensitivitätsanalyse 1 der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 0,08 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich in CA209-067 sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-55, Tabelle 4-56). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.



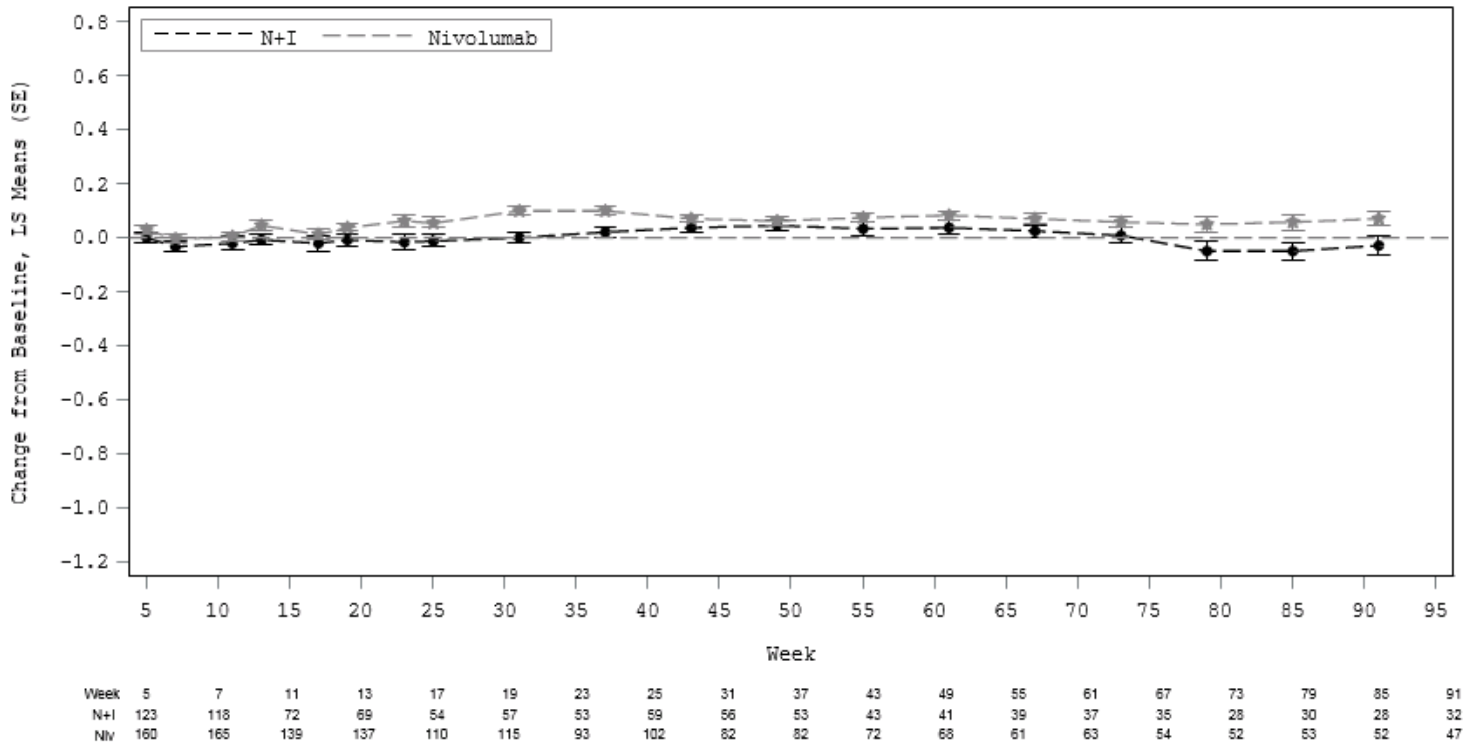
Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) bis Woche 95;
Fortsetzung (Zeitlicher Verlauf Woche 95 bis 157): siehe nächste Seite



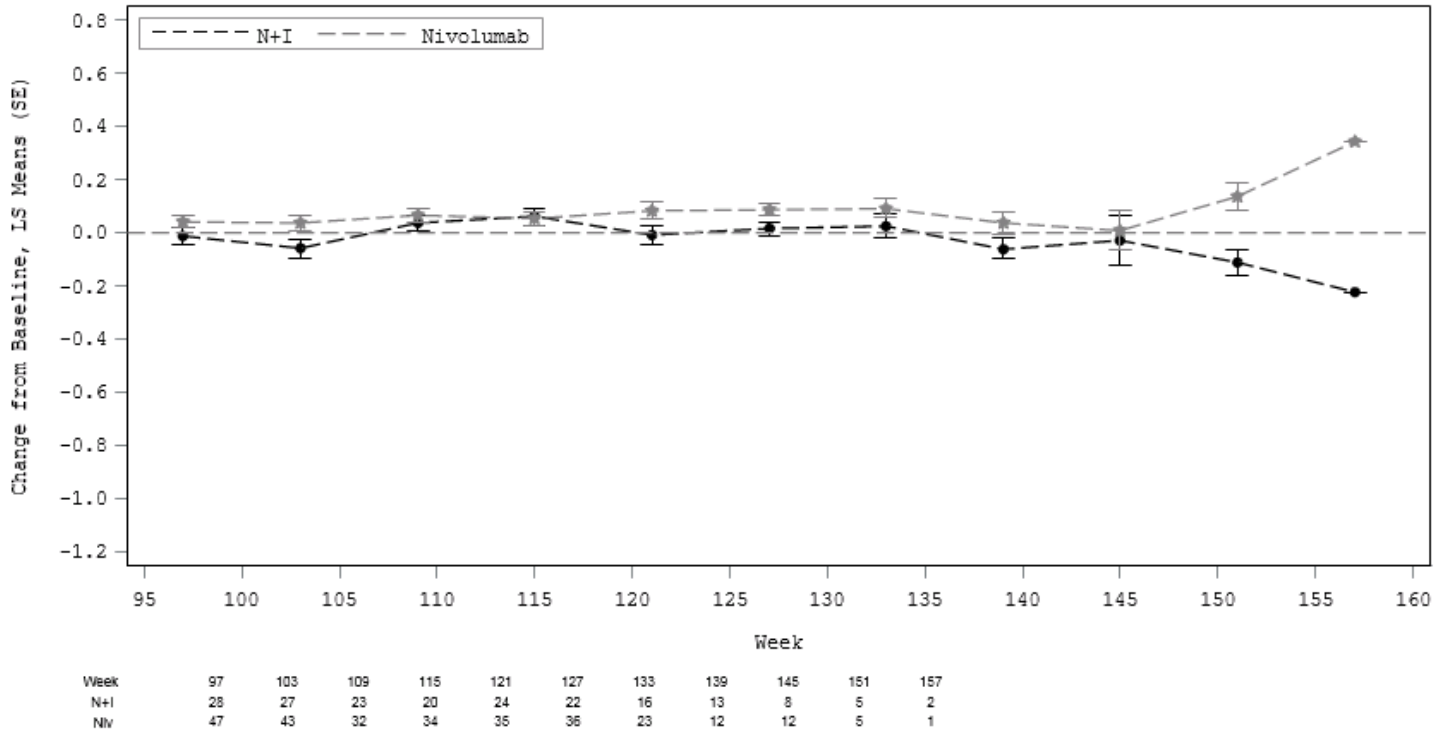
Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D- Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) Woche 95 bis 157;
Zeitlicher Verlauf bis Woche 95: siehe vorherige Seite

Abbildung 16: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

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



Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) bis Woche 95;
Fortsetzung (Zeitlicher Verlauf Woche 95 bis 157): siehe nächste Seite



Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D- Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) Woche 95 bis 157;
Zeitlicher Verlauf bis Woche 95: siehe vorherige Seite

Abbildung 17: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)
Änderung gegenüber Studienbeginn inkl. Standardfehler lt. ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

In der Sensitivitätsanalyse 2 wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Werts (utility score) pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 16, Abbildung 17). Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation blieb in beiden Behandlungsgruppen der EQ-5D-Index-Wert in CA209-067 bis Woche 145 insgesamt stabil. Über den Zeitverlauf zeigte sich für beide Behandlungsgruppen jeweils keine deutliche Verschlechterung gegenüber den Werten zu Studienbeginn und zu einigen Zeitpunkten sogar eine leichte Verbesserung. Für die Gesamtpopulation war ab Woche 151 die Patientenanzahl im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und im Nivolumab-Arm zu gering für valide Aussagen (< 10 Patienten). Für die BRAFwt-Teilpopulation war ab Woche 145 die Patientenanzahl im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und ab Woche 151 im Nivolumab-Arm zu gering für valide Aussagen (< 10 Patienten).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 18: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

4.3.1.3.1.6 Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE) – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage (Therapieabbruch wegen UE) bzw. 100 Tage (Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE) 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 nachdem, was zuerst auftrat. Es werden die Ergebnisse zu folgenden UEs dargestellt: • Jegliches UE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation. • UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation). 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) Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis - zum Tod führte - lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) - eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte - eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war - ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.

Nach Vorgabe des Sponsors (B-MS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.

Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solcher, 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 (SUE oder nicht) gab.

SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an B-MS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.

- UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation)

Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 19.0.

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen.

Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.

Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde eine konservative Auswertung vorgenommen. Bei der konservativen Auswertung wurden alle Preferred Terms, die Progress oder Metastase oder malignes Melanom 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 Melanom zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen.

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 malignen Melanoms darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt:

- Cancer Pain (Krebsschmerz)
- Malignant melanoma (malignes Melanom)
- Malignant melanoma in situ (malignes Melanom in situ)
- Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie)
- Metastases to breast (Brustmetastasen)
- Metastases to bone (Knochenmetastasen)
- Metastases to central nervous system (Metastasen im zentralen Nervensystem)
- Metastases to liver (Lebermetastasen)
- Metastases to lung (Lungenmetastasen)
- Metastases to lymph nodes (Lymphknotenmetastasen)

- Metastases to meninges (Hirnhautmetastasen)
- Metastases to skin (Hautmetastasen)
- Metastases to spine (Wirbelsäulenmetastasen)
- Metastasis (Metastasen)
- Metastatic malignant melanoma (metastasierendes malignes Melanom)
- Metastatic pain (Metastasenschmerzen)
- Tumour pain (Tumorschmerz)

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 malignen Melanoms zuzuordnen waren, wurden nicht ausgeschlossen und in der Analyse berücksichtigt:

- Acrochordon (Saitenwarze)
- Adenocarcinoma of colon (Adenokarzinom des Dickdarms)
- Adenoid cystic carcinoma (adenoid-zystisches Karzinom)
- Basal cell carcinoma (Basalzellkarzinom)
- Bowen’s disease (Morbus Bowen)
- Brain neoplasm (intrakranielle Neoplasie)
- Brain neoplasm malignant (intrakranielle maligne Neoplasie)
- Breast cancer (Brustkrebs)
- Colon adenoma (Kolonadenom)
- Dysplastic naevus (dysplastischer Naevus)
- Fibromatosis (Fibromatose)
- Fibrous histiocytoma (fibröses Histiozytom)
- Haemangioma (Hämangiom)
- Haemangioma of skin (kutanes Hämangiom)
- Infected neoplasm (entzündliche Neoplasie)
- Keratoacanthoma (Keratoakanthom)
- Lipoma (Lipom)
- Malignant pleural effusion (maligner Pleuraerguss)
- Melanocytic naevus (Melanozytennaevus)
- Monoclonal gammopathy (monoklonale Gammopathie)
- Neoplasm (Neoplasie)

- Neoplasm malignant (maligne Neoplasie)
- Prostata cancer (Prostatakrebs)
- Pyogenic granuloma (pyogenes Granulom)
- Seborrhoeic keratosis (seborrhoische Keratose)
- Skin neoplasm bleeding (Blutung einer kutanen Neoplasie)
- Skin papilloma (Hautpapillom)
- Squamous cell carcinoma (Plattenepithelkarzinom)
- Squamous cell carcinoma of skin (Plattenepithelkarzinom der Haut)
- Thyroid neoplasm (Neoplasie der Schilddrüse)
- Tumour associated fever (Tumor-assoziiertes Fieber)
- Tumour fistulisation (Tumor mit Fistelbildung)
- Tumour haemorrhage (Tumorblutung)
- Tumour rupture (Tumorruptur)
- Tumour ulceration (Tumorulzeration)
- Uterine leiomyoma (Leiomyom des Uterus)

Sensitivitätsanalyse

- Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress):
  Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE sowie Therapieabbruch wegen UE jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende
- UE über die Zeit (Inzidenzen pro Zeiteinheit)

Zusatzanalysen

- Bestes Ansprechen insgesamt (BOR) und Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE
- Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW) – Auswertung von UE, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen: Jegliche NW, NW Grad 3-4, Schwerwiegende NW sowie Therapieabbruch wegen NW jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende
- Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der Preferred Terms (PT) jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende: siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte Verträglichkeit (UE) in CA209-067 (Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation)

Studie CA209-067	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Jegliches UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
UE Grad 3-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE = unerwünscht(e) Ereignis(se)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben. Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). 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 länger als im Nivolumab+Ipilimumab-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. Jedoch würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung (bzw. 30-Tage-Nachbeobachtung für Therapieabbruch wegen UE) auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen. Die potenziell informative Zensierung liegt für die Endpunkte Jegliches UE und UE Grad 3-4 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.

In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE als niedrig sowie für Jegliches UE als hoch eingestuft.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende[3]	**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	313	311 (99,4)	2 (0,6)	0,23 (0,16; 0,26)	313	309 (98,7)	4 (1,3)	0,30 (0,23; 0,43)	1,369 (1,164; 1,611)	<0,0001	-0,07
UE Grad 3-4	313	250 (79,9)	63 (20,1)	2,07 (1,74; 2,46)	313	176 (56,2)	137 (43,8)	10,61 (7,82; 14,36)	2,276 (1,869; 2,772)	<0,0001	-8,54
Schwerwiegende UE	313	232 (74,1)	81 (25,9)	2,23 (1,87; 2,73)	313	137 (43,8)	176 (56,2)	19,81 (14,26; 26,41)	2,701 (2,178; 3,350)	<0,0001	-17,58
Therapieabbruch wegen UE	313	144 (46,0)	169 (54,0)	15,18 (7,06; N.A.)	313	46 (14,7)	267 (85,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,895 (2,789; 5,439)	<0,0001	N.A.

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

AD = Absolute Differenz; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(3) UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende[(3)]	**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	212	210 (99,1)	2 (0,9)	0,23 (0,16; 0,30)	215	212 (98,6)	3 (1,4)	0,36 (0,26; 0,46)	1,408 (1,157; 1,713)	0,0005	-0,13
UE Grad 3-4	212	167 (78,8)	45 (21,2)	1,97 (1,64; 2,50)	215	119 (55,3)	96 (44,7)	10,61 (7,43; 17,94)	2,356 (1,855; 2,992)	<0,0001	-8,64
Schwerwiegende UE	212	157 (74,1)	55 (25,9)	2,10 (1,74; 2,60)	215	89 (41,4)	126 (58,6)	21,52 (16,76; N.A.)	2,927 (2,244; 3,817)	<0,0001	-19,42
Therapieabbruch wegen UE	212	93 (43,9)	119 (56,1)	15,05 (7,06; N.A.)	215	29 (13,5)	186 (86,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,206 (2,766; 6,396)	<0,0001	N.A.

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

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
(2) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
(3) UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende).

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigten sich in CA209-067 sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation gegenüber Nivolumab für alle 4 UE-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-59, Tabelle 4-60).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-067 (Gesamtpopulation)– Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

	Nivo+Ipi				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende	**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	313	312 (99,7)	1 (0,3)	0,23 (0,16; 0,26)	313	312 (99,7)	1 (0,3)	0,30 (0,23; 0,39)	1,351 (1,149; 1,589)	0,0002	-0,07
UE Grad 3-4	313	236 (75,4)	77 (24,6)	2,07 (1,74; 2,43)	313	161 (51,4)	152 (48,6)	11,73 (8,02; 17,84)	2,312 (1,885; 2,837)	<0,0001	-9,66
Schwer-wiegende UE	313	223 (71,2)	90 (28,8)	2,17 (1,87; 2,63)	313	133 (42,5)	180 (57,5)	19,78 (15,21; 26,41)	2,645 (2,124; 3,293)	<0,0001	-17,61
Therapie-abbruch wegen UE	313	147 (47,0)	166 (53,0)	13,96 (6,41; N.A.)	313	57 (18,2)	256 (81,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,217 (2,364; 4,377)	<0,0001	N.A.

AD = Absolute Differenz; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

	Nivo+Ipi				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende	**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	212	211 (99,5)	1 (0,5)	0,23 (0,16; 0,30)	215	214 (99,5)	1 (0,5)	0,33 (0,26; 0,46)	1,394 (1,146; 1,695)	0,0007	-0,10
UE Grad 3-4	212	158 (74,5)	54 (25,5)	2,00 (1,64; 2,50)	215	116 (54,0)	99 (46,0)	10,28 (6,70; 15,21)	2,238 (1,754; 2,856)	<0,0001	-8,28
Schwer-wiegende UE	212	153 (72,2)	59 (27,8)	2,07 (1,74; 2,56)	215	92 (42,8)	123 (57,2)	18,66 (14,29; N.A.)	2,733 (2,097; 3,563)	<0,0001	-16,59
Therapie-abbruch wegen UE	212	95 (44,8)	117 (55,2)	15,05 (5,78; N.A.)	215	37 (17,2)	178 (82,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,365 (2,296; 4,930)	<0,0001	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Für die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) zeigten sich in CA209-067 sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation gegenüber Nivolumab für alle 4 UE-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-61, Tabelle 4-62).

Tabelle 4-63: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse über die Zeit aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende		**Behandlungszeitraum (Monate)**					
		0 - 3 n/N (%)	**> 3 - 6 n/N (%)**	**> 6 - 9 n/N (%)**	**> 9 - 12 n/N (%)**	**> 12 - Behandlungsende[(1)] n/N (%)**	**Total n/N (%)**
Jegliches UE	Nivo+Ipi	309/313 (98,7)	161/197 (81,7)	100/129 (77,5)	86/113 (76,1)	91/97 (93,8)	312/313 (99,7)
	Nivo	303/313 (96,8)	194/263 (73,8)	128/182 (70,3)	113/149 (75,8)	122/129 (94,6)	312/313 (99,7)
UE Grad ≥ 3	Nivo+Ipi	205/313 (65,5)	60/197 (30,5)	13/129 (10,1)	15/113 (13,3)	35/97 (36,1)	246/313 (78,6)
	Nivo	92/313 (29,4)	39/263 (14,8)	26/182 (14,3)	21/149 (14,1)	42/129 (32,6)	166/313 (53,0)
Schwerwiegende UE	Nivo+Ipi	188/313 (60,1)	45/197 (22,8)	10/129 (7,8)	9/113 (8,0)	25/97 (25,8)	226/313 (72,2)
	Nivo	67/313 (21,4)	25/263 (9,5)	21/182 (11,5)	9/149 (6,0)	37/129 (28,7)	133/313 (42,5)
Therapieabbruch wegen UE	Nivo+Ipi	113/313 (36,1)	19/197 (9,6)	5/129 (3,9)	5/113 (4,4)	14/97 (14,4)	152/313 (48,6)
	Nivo	17/313 (5,4)	12/263 (4,6)	9/182 (4,9)	6/149 (4,0)	19/129 (14,7)	61/313 (19,5)

Ipi = Ipilimumab; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Zeitintervall > 3 Monate, maximale Behandlungsdauer 36 Monate.

Tabelle 4-64: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse über die Zeit aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende		**Behandlungszeitraum (Monate)**					
		0 - 3 n/N (%)	**> 3 - 6 n/N (%)**	**> 6 - 9 n/N (%)**	**> 9 - 12 n/N (%)**	**> 12 - Behandlungsende[(1)] n/N (%)**	**Total n/N (%)**
Jegliches UE	Nivo+Ipi	209/212 (98,6)	108/134 (80,6)	61/81 (75,3)	50/69 (72,5)	55/59 (93,2)	211/212 (99,5)
	Nivo	205/215 (95,3)	138/181 (76,2)	90/126 (71,4)	81/106 (76,4)	88/92 (95,7)	214/215 (99,5)
UE Grad ≥ 3	Nivo+Ipi	138/212 (65,1)	45/134 (33,6)	6/81 (7,4)	11/69 (15,9)	24/59 (40,7)	166/212 (78,3)
	Nivo	64/215 (29,8)	27/181 (14,9)	19/126 (15,1)	16/106 (15,1)	33/92 (35,9)	120/215 (55,8)
Schwerwiegende UE	Nivo+Ipi	132/212 (62,3)	30/134 (22,4)	6/81 (7,4)	6/69 (8,7)	17/59 (28,8)	155/212 (73,1)
	Nivo	47/215 (21,9)	17/181 (9,4)	14/126 (11,1)	7/106 (6,6)	29/92 (31,5)	93/215 (43,3)
Therapieabbruch wegen UE	Nivo+Ipi	72/212 (34,0)	13/134 (9,7)	3/81 (3,7)	3/69 (4,3)	10/59 (16,9)	99/212 (46,7)
	Nivo	14/215 (6,5)	7/181 (3,9)	5/126 (4,0)	3/106 (2,8)	12/92 (13,0)	40/215 (18,6)

Ipi = Ipilimumab; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Zeitintervall > 3 Monate, maximale Behandlungsdauer 36 Monate.

In der Analyse der UE über die Zeit zeigte sich in CA209-067 sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation für alle 4 UE-Kategorien ein Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab im Zeitraum zwischen 0 und 3 Monaten (Tabelle 4-63, Tabelle 4-64), der auf die Hinzugabe von Ipilimumab nur in den ersten 4 Zyklen zurückzuführen ist. Schon im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten ging die Anzahl neu auftretender UE in der Kombinationstherapie deutlich zurück und erreichte anteilsmäßig die Anzahl der neu auftretenden UE unter der Nivolumab-Monotherapie in den ersten 3 Monaten. Im weiteren Verlauf zeigte sich kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen; die Anzahl neu auftretender UE war fast identisch. Im Zeitraum zwischen 6 und 9 Monaten war die Anzahl sogar zu Gunsten der Kombinationstherapie verschoben. Zudem zeigte sich, dass es generell kaum noch neu auftretende UE nach Monat 6 gab. Die Patienten erlitten somit primär im ersten halben Jahr unerwünschte Ereignisse.

Zusatzanalysen

Tabelle 4-65: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

	Nivo+Ipi **N = 147[1]**	**Nivo** **N = 57[1]**
	n (%)	**n (%)**
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[2]:		
Komplettes Ansprechen (CR)	26 (17,7)	10 (17,5)
Partielles Ansprechen (PR)	68 (46,3)	24 (42,1)
Stabile Erkrankung (SD)	18 (12,2)	4 (7,0)
Progression (PD)	27 (18,4)	11 (19,3)
Nicht bestimmbar	8 (5,4)	8 (14,0)
Objektive Ansprechrate (ORR)[3]	94/147 (63,9)	34/57 (59,6)
(95 %-KI)[4]	(55,6; 71,7)	(45,8; 72,4)
Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR)[2]:		
Innerhalb der ersten 12 Wochen	53 (36,1)	18 (31,6)
Innerhalb der ersten 6 Monate	88 (59,9)	33 (57,9)
Innerhalb der ersten 12 Monate	93 (63,3)	33 (57,9)
Gesamt	94 (63,9)	34 (59,6)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen (zur zuletzt durchgeführten Tumorbewertung)[5]	**58/94 (61,7)**	**18/34 (52,9)**

BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = komplettes Ansprechen; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit Therapiabbruch wegen UE; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; ORR = objektive Ansprechrate; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung

(1) Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)). Anzahl der Patienten, die mindestens eine Behandlung erhalten haben (All treated Population): Nivo+Ipi = 313; Nivo = 313.
(2) Lt. RECIST Version 1.1.
(3) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).
(4) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.
(5) Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.

Tabelle 4-66: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

	Nivo+Ipi **N = 95[1]**	**Nivo** **N = 37[1]**
	n (%)	**n (%)**
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[2]:		
Komplettes Ansprechen (CR)	19 (20,0)	7 (18,9)
Partielles Ansprechen (PR)	40 (42,1)	14 (37,8)
Stabile Erkrankung (SD)	12 (12,6)	2 (5,4)
Progression (PD)	16 (16,8)	7 (18,9)
Nicht bestimmbar	8 (8,4)	7 (18,9)
Objektive Ansprechrate (ORR)[3]	59/95 (62,1)	21/37 (56,8)
(95 %-KI)[4]	(51,6; 71,9)	(39,5; 72,9)
Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR)[2]:		
Innerhalb der ersten 12 Wochen	30 (31,6)	9 (24,3)
Innerhalb der ersten 6 Monate	54 (56,8)	20 (54,1)

Innerhalb der ersten 12 Monate	58 (61,1)	20 (54,1)
Gesamt	59 (62,1)	21 (56,8)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen (zur zuletzt durchgeführten Tumorbewertung)(5)	**40/59 (67,8)**	**9/21 (42,9)**

BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = komplettes Ansprechen; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE; Nivo = Nivolumab; ORR = objektive Ansprechrate; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung

(1) Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)).
Anzahl der Patienten, die mindestens eine Behandlung erhalten haben (All treated Population): Nivo+Ipi = 212; Nivo = 215.

(2) Lt. RECIST Version 1.1.

(3) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).

(4) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.

(5) Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.

Unter Nivolumab+Ipilimumab war in CA209-067 sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation der Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch wegen UE größer als unter Nivolumab (147/313 (47,0 %) vs. 57/313 (18,2 %) bzw. 95/212 (44,8 %) vs. 37/215 (17,2 %)) (Tabelle 4-65, Tabelle 4-66). Diese Patienten hatten jedoch trotzdem die Chance auf ein langes Ansprechen. So zeigte sich für die Gesamtpopulation bei den Patienten mit einem Therapieabbruch wegen UE eine ORR von 63,9 % (95 %-KI: 55,6; 71,7)) im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und von 59,6 % (95 %-KI: 45,8; 72,4)) im Nivolumab-Arm (Tabelle 4-65) und für die BRAFwt-Teilpopulation von 62,1 % (95 %-KI: 51,6; 71,9)) im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und von 56,8 % (95 %-KI: 39,5; 72,9)) im Nivolumab-Arm (Tabelle 4-66). Dieses Ansprechen hielt jedoch sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der BRAFwt-Teilpopulation unter der Kombinationstherapie deutlich länger an. So waren es 61,7 % vs. 52,9 % in der Gesamtpopulation und 67,8 % vs. 42,9 % in der BRAFwt-Teilpopulation, die ein lang anhaltendes Ansprechen hatten.

Zusatzanalyse 2

Tabelle 4-67: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des NW

	Nivo+Ipi				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
NW bis 30 Tage nach Behandlungs-ende	**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	313	300 (95,8)	13 (4,2)	0,36 (0,30; 0,46)	313	270 (86,3)	43 (13,7)	0,72 (0,53; 0,76)	1,797 (1,513; 2,134)	<0,0001	-0,36
NW Grad 3-4	313	183 (58,5)	130 (41,5)	3,12 (2,63; 4,17)	313	65 (20,8)	248 (79,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,246 (3,188; 5,654)	<0,0001	N.A.
Schwer-wiegende NW	313	152 (48,6)	161 (51,4)	3,91 (2,92; N.A.)	313	31 (9,9)	282 (90,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,832 (4,633; 10,074)	<0,0001	N.A.
Therapie-abbruch wegen NW	313	124 (39,6)	189 (60,4)	35,48 (13,96; N.A.)	313	36 (11,5)	277 (88,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,269 (2,939; 6,201)	<0,0001	N.A.

AD = Absolute Differenz; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; NW = Arzneimittelnebenwirkung; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach BRAF Status, PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 4-68: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des NW

	Nivo+Ipi				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
NW bis 30 Tage nach Behandlungs-ende	**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	212	202 (95,3)	10 (4,7)	0,43 (0,30; 0,49)	215	185 (86,0)	30 (14,0)	0,72 (0,66; 0,89)	1,865 (1,513; 2,298)	<0,0001	-0,29
NW Grad 3-4	212	115 (54,2)	97 (45,8)	3,75 (2,79; 8,51)	215	42 (19,5)	173 (80,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,307 (3,012; 6,160)	<0,0001	N.A.
Schwer-wiegende NW	212	98 (46,2)	114 (53,8)	4,70 (2,86; N.A.)	215	15 (7,0)	200 (93,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	9,425 (5,462; 16,264)	<0,0001	N.A.
Therapie-abbruch wegen NW	212	77 (36,3)	135 (63,7)	35,48 (13,96; N.A.)	215	20 (9,3)	195 (90,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,075 (3,095; 8,320)	<0,0001	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; NW = Arzneimittelnebenwirkung; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Arzneimittelnebenwirkung (NW) zeigten sich in CA209-067 sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation gegenüber Nivolumab für alle 4 NW-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-67, Tabelle 4-68).

Die Zusatzanalysen 3 bis 5 (Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der Preferred Terms (PT)) werden in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 19: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT CA209-067

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 4-69 gibt eine Übersicht über die Subgruppen inkl. der a priori geplanten Subgruppenanalysen.

Die Methodik zu den Subgruppenanalysen ist beschrieben in Abschnitt 4.2.5.5; im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse dargestellt.

Tabelle 4-69: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-067)

Subgruppenmerkmal (CA209-067)	**Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)**	**Wirksamkeitsendpunkte[(1)]**	**Verträglichkeitsendpunkte[(2)]**
BRAF Status lt. CRF[(3)]	▪ BRAF-Mutation positiv ▪ BRAF-Mutation negativ (Wildtyp)	a priori	post hoc
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	▪ M0 / M1a / M1b ▪ M1c	a priori	post hoc
Altersgruppe I	▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre	a priori	a priori[(4)]
Altersgruppe II	▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 - < 75 Jahre ▪ ≥ 75 Jahre	a priori	a priori[(4)]
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
Region	▪ USA ▪ Europäische Union ▪ Australien ▪ Rest der Welt	a priori	a priori
ECOG Performance Status	▪ 0 ▪ 1	a priori	post hoc
Hirnmetastasen	▪ ja ▪ nein	a priori	post hoc

Subgruppenmerkmal (CA209-067)	**Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)**	**Wirksamkeitsendpunkte(1)**	**Verträglichkeitsendpunkte(2)**
Raucher	▪ ja ▪ nein	a priori	post hoc
Serumspiegel der LDH I	▪ ≤ ULN ▪ > ULN	a priori	post hoc
Serumspiegel der LDH II	▪ ≤ 2 * ULN ▪ > 2 * ULN	a priori	post hoc
Stadium der Erkrankung nach AJCC	▪ III ▪ IV	a priori	post hoc
PD-L1 Status I	▪ < 1 % ▪ ≥ 1 %	post hoc	post hoc
PD-L1 Status II	▪ < 5 % ▪ ≥ 5 %	a priori	post hoc
PD-L1 Status III	▪ < 10 % ▪ ≥ 10 %	post hoc	post hoc

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) Gesamtüberleben, krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30). Subgruppenanlysen zur generischen Lebensqualität (EQ-5D-Index-Wert) werden nicht dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.5).

(2) Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE); UE Grad 3-4; Schwerwiegende UE; UE, die zum Therapieabbruch führten; jeweils ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.

(3) Dieses Subgruppenmerkmal wird nur für die Gesamtpopulation betrachtet.

(4) Das für die Verträglichkeitsendpunkte a priori definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe enthält die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I und II.

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Altersgruppe

Der Trennpunkt bei Altersgruppe I orientiert sich an sozialrechtlichen Gegebenheiten [5]. Die Trennpunkte bei Altersgruppe II waren a priori festgelegt und orientieren sich an der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien [47].

Das für die Verträglichkeitsendpunkte a priori definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe (< 65 vs. 65 - < 75 vs. 75 - < 85 vs. ≥ 85 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) enthält die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 vs. ≥ 65) und II (< 65 vs. ≥ 65-< 75 vs. ≥ 75).

Serumspiegel der LDH I und LDH II

Die Trennpunkte bei Serumspiegel der LDH I sowie der LDH II waren a priori festgelegt und orientieren sich an gebräuchlichen Einteilungen bei diesem Prognosefaktor im Anwendungsgebiet [14].

PD-L1-Status

Der a priori festgelegte Trennpunkt für eine positive PD-L1-Expression von ≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbungen orientiert sich an der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet [48]. Im Rahmen der Studie CA209-067 wurden zudem PD-L1 Expressionslevel der Tumorzellen mit den Grenzwerten 1 % und 10 % analysiert. Diese Grenzwerte wurden zum einen auf Basis von vorhergehenden Studien mit Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet und in anderen Indikationen, wie z.B. NSCLC, 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 (CA209-067) zum direkten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab versus Nivolumab vor. Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle untersuchten Endpunkte.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Für alle relevanten Endpunkte werden die Interaktions-p-Werte aller Tests der Subgruppenanalysen dargestellt. Ausschließlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von ≥ 0,05 und < 0,2 (Hinweis auf eine Effektmodifikation) bzw. < 0,05 (Beleg für eine Effektmodifikation) werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben tabellarisch dargestellt. Hinweise auf eine Effektmodifikation sind laut dem aktuellen Entwurf für die Version 5.0 der IQWiG-Methoden nicht mehr relevant und wurden daher dargestellt, aber nicht diskutiert [38]. Alle Subgruppenanalysen, für die sich kein Hinweis auf bzw. kein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte, sind in Modul 5 [37] hinterlegt.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation)

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests(1)**
Subgruppe	**Gesamtüberleben (OS)**
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,8058
BRAF Status lt.CRF	0,2642
Altersgruppe I	0,4204
Altersgruppe II	0,5814
Geschlecht	0,9945
Ethnie I	0,5601
Ethnie II	0,5702
Region	0,4747
ECOG Performance Status	0,6188
Hirnmetastasen	0,8388
Raucher	0,4577
Serumspiegel der LDH I	0,8226
Serumspiegel der LDH II	0,2705
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,8454
PD-L1 Status I	0,2049
PD-L1 Status II	0,4900
PD-L1 Status III	0,9835

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; OS = Gesamtüberleben; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) p-Werte zwischen ≥ 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).

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests(1)**
Subgruppe	**Gesamtüberleben (OS)**
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,8979
Altersgruppe I	0,8525
Altersgruppe II	0,9820
Geschlecht	0,5663
Ethnie I	0,8218
Ethnie II	0,8986
Region	0,3083
ECOG Performance Status	0,1408*
Hirnmetastasen	0,9303
Raucher	0,7431
Serumspiegel der LDH I	0,4863
Serumspiegel der LDH II	0,2103
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,4439
PD-L1 Status I	0,1953*
PD-L1 Status II	0,4032
PD-L1 Status III	0,8265

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; OS = Gesamtüberleben; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) p-Werte zwischen ≥ 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).

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

Entfällt, da sich für die Subgruppenanalysen keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation fanden.

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
Gesamtüberleben (OS) **Subgruppen**	**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	213	96 (45,1)	N.A. (27,60; N.A.)	216	103 (47,7)	N.A. (23,46; N.A.)	0,948 (0,718; 1,253) 0,7092	
ECOG Performance Status								0,1408*
0	151	64 (42,4)	N.A. (31,80; N.A.)	154	61 (39,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,106 (0,779; 1,571) 0,5722	
1	61	31 (50,8)	22,18 (7,66; N.A.)	61	41 (67,2)	12,88 (7,13; 18,23)	0,737 (0,462; 1,176) 0,1976	
PD-L1 Status I								0,1953*
< 1 %	87	43 (49,4)	31,84 (18,14; N.A.)	85	49 (57,6)	16,23 (8,08; N.A.)	0,766 (0,509; 1,154) 0,2014	
≥ 1 %	101	40 (39,6)	N.A. (27,47; N.A.)	115	45 (39,1)	N.A. (32,43; N.A.)	1,117 (0,730; 1,710) 0,6109	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
Gesamtüberleben (OS) **Subgruppen**	**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)**

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(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 ≥ 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 OS – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach ECOG Performance Status und PD-L1 Status I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]								
Subgruppe	**Fatigue**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Schmerz**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-minderung**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanzielle Schwierig-keiten**
BRAF Status lt.CRF	0,223	0,064*	0,935	0,087*	0,587	0,103*	0,233	0,343	0,992
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,003**	0,079*	0,010**	0,100*	0,028**	0,016**	0,490	0,255	0,031**
Altersgruppe I	0,512	0,350	0,341	0,509	1,000	0,450	0,059*	0,690	0,446
Altersgruppe II	0,624	0,608	0,634	0,516	0,225	0,575	0,053*	0,570	0,727
Geschlecht	0,665	0,003**	0,231	0,434	0,197*	0,004**	0,126*	0,176*	0,389
Ethnie I	0,523	0,853	0,706	0,316	0,040**	0,662	0,655	0,850	0,738
Ethnie II	0,383	0,623	0,545	0,384	0,010**	0,662	0,456	0,532	0,827
Region	0,528	0,746	0,787	0,939	0,549	0,277	0,789	0,465	0,253
ECOG Performance Status	0,757	0,611	0,545	0,174*	0,027**	0,170*	0,707	0,923	0,919
Hirnmetastasen	0,726	0,418	0,427	0,558	0,737	0,855	0,655	0,895	0,723
Raucher	0,057*	0,374	0,227	0,651	0,420	0,015**	0,009**	0,078*	0,772
Serumspiegel der LDH I	0,129*	0,621	0,107*	0,765	0,749	0,141*	0,028**	0,271	0,372
Serumspiegel der LDH II	0,006**	0,088*	<0,001**	0,468	0,151*	<0,001**	0,060*	0,073*	0,408

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]								
Subgruppe	**Fatigue**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Schmerz**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-minderung**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanzielle Schwierig-keiten**
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,654	0,449	0,941	0,082*	0,885	0,150*	0,648	0,458	0,781
PD-L1 Status I	0,161*	0,433	0,193*	0,246	0,977	0,383	0,686	0,337	0,153*
PD-L1 Status II	0,045**	0,115*	0,281	0,740	0,759	0,171*	0,475	0,597	0,288
PD-L1 Status III	0,188*	0,176*	0,323	0,673	0,924	0,241	0,403	0,571	0,155*

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) p-Werte zwischen ≥ 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).

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]								
Subgruppe	**Fatigue**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Schmerz**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-minderung**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanzielle Schwierig-keiten**
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	<0,001**	0,046**	0,012**	0,017**	0,025**	0,034**	0,060*	0,215	0,501
Altersgruppe I	0,593	0,180*	0,146*	0,424	0,413	0,998	0,019**	0,482	0,629
Altersgruppe II	0,711	0,393	0,274	0,308	0,191*	0,671	0,033**	0,192*	0,694
Geschlecht	0,362	0,055*	0,045**	0,681	0,042**	0,103*	0,053*	0,397	0,368
Ethnie I	0,459	0,630	0,403	0,106*	0,024**	0,439	0,344	0,712	0,579
Ethnie II	0,382	0,592	0,353	0,099*	0,021**	0,565	0,356	0,710	0,445
Region	0,318	0,606	0,583	0,918	0,259	0,495	0,525	0,278	0,106*
ECOG Performance Status	0,250	0,216	0,996	0,909	0,355	0,091*	0,968	0,781	0,959
Hirnmetastasen	0,704	0,405	0,477	0,380	0,719	0,935	0,661	0,923	0,923
Raucher	0,183*	0,558	0,754	0,922	0,881	0,101*	0,014**	0,658	0,471
Serumspiegel der LDH I	0,020**	0,374	0,046**	0,318	0,327	0,033**	<0,001**	0,275	0,458
Serumspiegel der LDH II	0,052*	0,223	0,065*	0,324	0,694	0,003**	0,066*	0,039**	0,516
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,984	0,886	0,960	0,067*	0,634	0,248	0,528	0,245	0,202
PD-L1 Status I	0,058*	0,210	0,078*	0,105*	0,910	0,043**	0,853	0,275	0,241

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests(1)** **Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]								
Subgruppe	**Fatigue**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Schmerz**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-minderung**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanzielle Schwierig-keiten**
PD-L1 Status II	0,049**	0,131*	0,353	0,289	0,941	0,030**	0,287	0,633	0,313
PD-L1 Status III	0,090*	0,158*	0,230	0,245	0,732	0,094*	0,138*	0,908	0,314

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) p-Werte zwischen ≥ 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).

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	**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	240	23,6 (22,2)	9,7 (1,3)	271	22,4 (21,0)	5,0 (1,2)	4,7 (1,8; 7,5) 0,001	0,28 (0,11; 0,46)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,003**
M0 / M1a / M1b	109	19,9 (21,5)	11,9 (1,7)	114	20,9 (18,9)	2,5 (1,6)	9,4 (5,2; 13,6) <0,001	0,58 (0,31; 0,85)	
M1c	131	26,7 (22,3)	8,3 (1,6)	157	23,6 (22,4)	7,5 (1,4)	0,8 (-3,0; 4,6) 0,687	0,05 (-0,18; 0,28)	
Raucher									0,057*
ja	114	23,0 (22,7)	12,1 (1,6)	115	22,1 (21,5)	5,2 (1,6)	6,8 (2,7; 11,0) 0,001	0,43 (0,16; 0,69)	
nein	115	24,4 (21,6)	6,6 (1,6)	143	22,4 (20,6)	5,3 (1,5)	1,3 (-2,6; 5,2) 0,512	0,08 (-0,16; 0,33)	
Serumspiegel der LDH I									0,129*
≤ ULN	160	19,9 (20,7)	9,5 (1,4)	174	18,7 (18,8)	3,3 (1,3)	6,2 (2,8; 9,7) <0,001	0,39 (0,17; 0,60)	
> ULN	80	31,0 (23,3)	11,3 (2,0)	94	29,6 (23,2)	9,8 (1,9)	1,5 (-3,4; 6,5) 0,544	0,09 (-0,21; 0,39)	
Serumspiegel der LDH II									0,006**
≤ 2 * ULN	214	22,3 (21,8)	10,3 (1,3)	241	21,4 (20,8)	4,4 (1,2)	5,9 (2,9; 8,9) <0,001	0,36 (0,18; 0,55)	
> 2 * ULN	26	34,6 (22,7)	7,8 (3,4)	27	32,1 (21,4)	15,2 (3,4)	-7,4 (-16,5; 1,6) 0,106	-0,44 (-0,98; 0,11)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	**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)**
PD-L1 Status I									0,161*
< 1 %	92	23,3 (22,6)	9,0 (1,8)	96	26,0 (22,9)	8,3 (1,8)	0,7 (-4,0; 5,3) 0,782	0,04 (-0,25; 0,33)	
≥ 1 %	119	23,5 (22,4)	8,9 (1,6)	152	20,5 (20,1)	3,9 (1,4)	5,0 (1,1; 8,9) 0,011	0,31 (0,07; 0,55)	
PD-L1 Status II									0,045**
< 5 %	157	23,9 (22,9)	9,0 (1,5)	176	23,4 (21,1)	7,7 (1,4)	1,4 (-2,1; 4,8) 0,446	0,08 (-0,13; 0,30)	
≥ 5 %	54	22,0 (21,2)	8,6 (2,3)	72	20,8 (22,1)	0,5 (1,9)	8,1 (2,5; 13,8) 0,005	0,51 (0,15; 0,86)	
PD-L1 Status III									0,188*
< 10 %	172	24,0 (22,8)	8,9 (1,4)	195	23,8 (21,1)	6,7 (1,3)	2,3 (-1,1; 5,6) 0,182	0,14 (-0,07; 0,34)	
≥ 10 %	39	20,8 (21,0)	8,9 (2,7)	53	18,7 (22,1)	1,6 (2,3)	7,3 (0,6; 13,9) 0,032	0,45 (0,03; 0,87)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Fatigue **Subgruppen**	**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)**

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Serumspiegel der LDH II und PD-L1 Status II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppe M0 / M1a / M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die übrigen Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), ≤ 2 * ULN und > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) sowie < 5 % und ≥ 5 % (PD-L1 Status II) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Raucher, Serumspiegel der LDH I, PD-L1 Status I und PD-L1 Status III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	**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	161	24,9 (22,2)	11,8 (1,6)	188	22,8 (21,4)	5,9 (1,4)	5,9 (2,3; 9,5) 0,001	0,34 (0,13; 0,56)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									<0,001**
M0 / M1a / M1b	70	21,0 (21,9)	14,6 (2,2)	77	21,1 (17,7)	1,8 (2,0)	12,8 (7,4; 18,2) <0,001	0,76 (0,43; 1,10)	
M1c	91	28,0 (22,1)	9,7 (2,0)	111	24,0 (23,6)	9,0 (1,8)	0,7 (-4,0; 5,4) 0,773	0,04 (-0,24; 0,32)	
Raucher									0,183*
ja	71	25,0 (21,6)	14,7 (2,2)	80	22,4 (21,6)	7,1 (2,0)	7,6 (2,2; 12,9) 0,005	0,45 (0,13; 0,78)	
nein	81	24,7 (22,8)	7,4 (2,0)	97	22,8 (21,1)	4,8 (1,8)	2,7 (-2,2; 7,5) 0,285	0,16 (-0,14; 0,46)	
Serumspiegel der LDH I									0,020**
≤ ULN	103	20,2 (19,7)	11,8 (1,8)	119	18,2 (18,3)	2,7 (1,7)	9,0 (4,6; 13,5) <0,001	0,54 (0,27; 0,81)	
> ULN	58	33,3 (24,0)	12,8 (2,5)	67	31,3 (24,0)	12,8 (2,4)	0,1 (-6,0; 6,2) 0,982	0,00 (-0,35; 0,36)	
Serumspiegel der LDH II									0,052*
≤ 2 * ULN	141	23,2 (21,5)	11,6 (1,6)	165	21,5 (21,2)	4,6 (1,5)	7,0 (3,2; 10,8) <0,001	0,41 (0,18; 0,64)	
> 2 * ULN	20	36,7 (24,2)	14,9 (4,1)	21	34,4 (20,2)	19,3 (4,1)	-4,3 (-15,1; 6,4) 0,431	-0,24 (-0,86; 0,37)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	**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)**
PD-L1 Status I									0,058*
< 1 %	65	24,6 (22,5)	9,6 (2,3)	72	25,3 (23,3)	9,3 (2,2)	0,3 (-5,4; 6,0) 0,919	0,02 (-0,32; 0,35)	
≥ 1 %	76	24,4 (22,1)	11,9 (2,1)	104	21,2 (20,3)	4,2 (1,8)	7,7 (2,7; 12,7) 0,003	0,45 (0,15; 0,75)	
PD-L1 Status II									0,049**
< 5 %	109	25,4 (22,5)	10,4 (1,9)	122	23,5 (21,2)	8,3 (1,7)	2,0 (-2,4; 6,5) 0,362	0,12 (-0,14; 0,38)	
≥ 5 %	32	21,5 (21,3)	12,4 (3,1)	54	21,4 (22,6)	1,7 (2,4)	10,7 (3,3; 18,1) 0,005	0,63 (0,18; 1,07)	
PD-L1 Status III									0,090*
< 10 %	115	25,5 (22,2)	10,3 (1,8)	134	24,1 (21,3)	7,5 (1,7)	2,8 (-1,5; 7,1) 0,201	0,16 (-0,09; 0,41)	
≥ 10 %	26	20,1 (22,0)	13,2 (3,5)	42	18,8 (22,2)	2,3 (2,7)	10,9 (2,5; 19,2) 0,011	0,63 (0,13; 1,13)	

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Serumspiegel der LDH I und PD-L1 Status II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppen M0 / M1a / M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) und ≤ ULN (Serumspiegel der LDH I) zeigten klinisch relevante Ergebnisse zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die übrigen Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), > ULN (Serumspiegel der LDH I) sowie < 5 % und ≥ 5 % (PD-L1 Status II) zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Raucher, Serumspiegel der LDH II, PD-L1 Status I und PD-L1 Status III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen für Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	**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	240	4,6 (11,7)	3,1 (0,8)	271	4,2 (11,3)	0,3 (0,7)	2,8 (0,9; 4,8) 0,004	0,25 (0,08; 0,43)	
BRAF Status lt. CRF									0,064*
BRAF-Mutation positiv	81	5,3 (14,6)	1,8 (1,3)	82	3,5 (11,0)	1,6 (1,2)	0,2 (-3,2; 3,6) 0,915	0,02 (-0,29; 0,32)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	159	4,2 (9,9)	4,0 (0,9)	189	4,6 (11,4)	-0,1 (0,8)	4,1 (1,7; 6,4) <0,001	0,37 (0,15; 0,58)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,079*
M0 / M1a / M1b	109	2,0 (6,3)	3,4 (1,1)	114	2,6 (7,9)	-1,3 (1,0)	4,8 (1,9; 7,7) 0,001	0,43 (0,16; 0,70)	
M1c	131	6,7 (14,4)	3,2 (1,0)	157	5,4 (13,1)	1,9 (0,9)	1,3 (-1,3; 3,9) 0,335	0,11 (-0,12; 0,35)	
Geschlecht									0,003**
männlich	158	4,6 (10,9)	0,8 (0,9)	175	2,8 (8,6)	-0,0 (0,8)	0,8 (-1,5; 3,1) 0,500	0,07 (-0,14; 0,29)	
weiblich	82	4,5 (13,1)	8,1 (1,3)	96	6,9 (14,6)	1,2 (1,1)	6,9 (3,7; 10,1) <0,001	0,63 (0,32; 0,93)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	**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)**
Serumspiegel der LDH II									0,088*
≤ 2 * ULN	214	4,2 (11,2)	3,3 (0,8)	241	3,3 (10,0)	-0,0 (0,7)	3,3 (1,3; 5,4) 0,001	0,30 (0,12; 0,49)	
> 2 * ULN	26	7,7 (15,1)	2,8 (2,3)	27	12,3 (17,0)	5,1 (2,3)	-2,3 (-8,5; 3,9) 0,460	-0,20 (-0,74; 0,34)	
PD-L1 Status II									0,115*
< 5 %	157	4,9 (12,8)	3,1 (1,0)	176	4,2 (10,9)	2,0 (0,9)	1,1 (-1,4; 3,6) 0,383	0,10 (-0,12; 0,31)	
≥ 5 %	54	4,0 (9,1)	2,7 (1,6)	72	4,6 (12,3)	-2,2 (1,3)	4,9 (0,9; 8,9) 0,017	0,43 (0,07; 0,78)	
PD-L1 Status III									0,176*
< 10 %	172	4,9 (12,5)	2,9 (0,9)	195	4,5 (11,9)	1,5 (0,9)	1,5 (-0,9; 3,8) 0,228	0,13 (-0,08; 0,33)	
≥ 10 %	39	3,4 (9,5)	3,2 (1,9)	53	3,5 (8,9)	-1,9 (1,6)	5,1 (0,4; 9,8) 0,034	0,44 (0,02; 0,86)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	**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)**

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppe weiblich zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die Subgruppe männlich zeigte konsistent zur Gesamtpopulation keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach BRAF Status lt. CRF, Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Serumspiegel der LDH II, PD-L1 Status II und PD-L1 Status III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	**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	161	4,0 (9,8)	4,5 (1,0)	188	4,7 (11,6)	0,3 (0,9)	4,2 (1,6; 6,8) 0,002	0,34 (0,12; 0,55)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,046**
M0 / M1a / M1b	70	1,9 (6,7)	5,2 (1,5)	77	2,8 (8,3)	-2,0 (1,4)	7,2 (3,3; 11,2) <0,001	0,59 (0,26; 0,92)	
M1c	91	5,7 (11,4)	4,1 (1,4)	111	6,0 (13,3)	2,2 (1,2)	1,9 (-1,6; 5,3) 0,283	0,15 (-0,13; 0,43)	
Altersgruppe I									0,180*
< 65 Jahre	79	5,1 (11,7)	7,1 (1,4)	105	4,3 (10,1)	1,0 (1,2)	6,1 (2,5; 9,7) <0,001	0,49 (0,19; 0,79)	
≥ 65 Jahre	82	3,0 (7,5)	2,0 (1,4)	83	5,2 (13,3)	-0,5 (1,4)	2,5 (-1,3; 6,3) 0,191	0,20 (-0,10; 0,51)	
Geschlecht									0,055*
männlich	107	4,5 (10,4)	1,8 (1,2)	122	2,9 (8,8)	-0,7 (1,1)	2,4 (-0,7; 5,6) 0,127	0,20 (-0,06; 0,46)	
weiblich	54	3,1 (8,6)	10,0 (1,7)	66	8,1 (15,0)	2,3 (1,5)	7,8 (3,3; 12,2) <0,001	0,63 (0,26; 1,00)	
PD-L1 Status II									0,131*
< 5 %	109	3,8 (9,8)	4,0 (1,3)	122	4,8 (11,6)	2,0 (1,2)	2,0 (-1,2; 5,3) 0,222	0,16 (-0,10; 0,42)	
≥ 5 %	32	4,2 (9,5)	5,0 (2,3)	54	4,3 (10,8)	-2,0 (1,7)	7,0 (1,5; 12,5) 0,013	0,55 (0,10; 0,99)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	**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)**
PD-L1 Status III									0,158*
< 10 %	115	3,9 (9,7)	3,9 (1,2)	134	4,9 (11,9)	1,5 (1,1)	2,4 (-0,8; 5,6) 0,141	0,19 (-0,06; 0,44)	
≥ 10 %	26	3,8 (9,8)	5,6 (2,5)	42	4,0 (9,6)	-1,8 (1,9)	7,4 (1,2; 13,6) 0,019	0,58 (0,08; 1,08)	

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalyse nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppe M0 / M1a / M1b zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die Subgruppe M1c zeigte konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Geschlecht, PD-L1 Status II und PD-L1 Status III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	**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	240	18,3 (23,4)	3,4 (1,4)	271	18,7 (23,3)	1,9 (1,3)	1,5 (-1,5; 4,5) 0,334	0,09 (-0,09; 0,26)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,010**
M0 / M1a / M1b	109	15,4 (24,0)	5,5 (1,8)	114	17,3 (23,7)	-0,3 (1,7)	5,9 (1,4; 10,3) 0,010	0,34 (0,08; 0,61)	
M1c	131	20,6 (22,8)	1,9 (1,7)	157	19,7 (23,0)	4,0 (1,5)	-2,1 (-6,1; 1,9) 0,310	-0,12 (-0,35; 0,11)	
Serumspiegel der LDH I									0,107*
≤ ULN	160	15,0 (22,8)	3,7 (1,5)	174	14,1 (21,2)	0,6 (1,4)	3,2 (-0,5; 6,9) 0,089	0,19 (-0,03; 0,40)	
> ULN	80	24,8 (23,4)	3,2 (2,2)	94	27,7 (24,8)	5,3 (2,0)	-2,1 (-7,4; 3,2) 0,433	-0,12 (-0,42; 0,18)	
Serumspiegel der LDH II									<0,001**
≤ 2 * ULN	214	17,0 (22,9)	3,9 (1,4)	241	18,1 (23,7)	0,9 (1,3)	3,0 (-0,1; 6,2) 0,059	0,18 (-0,01; 0,36)	
> 2 * ULN	26	28,8 (25,6)	0,1 (3,6)	27	25,3 (19,3)	14,2 (3,6)	-14,1 (-23,6; -4,6) 0,004	-0,79 (-1,35; -0,23)	
PD-L1 Status I									0,193*
< 1 %	92	17,6 (24,3)	3,4 (2,0)	96	21,5 (25,2)	5,6 (1,9)	-2,3 (-7,2; 2,7) 0,375	-0,13 (-0,42; 0,16)	
≥ 1 %	119	18,5 (22,8)	3,0 (1,7)	152	16,8 (22,1)	1,0 (1,5)	2,0 (-2,1; 6,2) 0,331	0,12 (-0,12; 0,36)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Schmerz **Subgruppen**	**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)**

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppe > 2 * ULN zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die übrigen Subgruppen M0 / M1a / M1b und M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) sowie ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Serumspiegel der LDH I und PD-L1 Status I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	**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	161	20,8 (24,9)	3,7 (1,7)	188	18,6 (23,3)	1,8 (1,5)	1,9 (-1,8; 5,6) 0,319	0,11 (-0,10; 0,32)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,012**
M0 / M1a / M1b	70	18,1 (24,9)	5,6 (2,3)	77	15,8 (22,3)	-1,7 (2,1)	7,3 (1,7; 13,0) 0,011	0,42 (0,09; 0,75)	
M1c	91	22,9 (24,9)	2,5 (2,1)	111	20,6 (23,9)	4,7 (1,9)	-2,2 (-7,1; 2,7) 0,377	-0,12 (-0,40; 0,15)	
Altersgruppe I									0,146*
< 65 Jahre	79	22,2 (27,0)	3,4 (2,2)	105	21,4 (23,3)	3,9 (1,9)	-0,6 (-5,7; 4,6) 0,824	-0,03 (-0,32; 0,26)	
≥ 65 Jahre	82	19,5 (22,8)	4,1 (2,2)	83	15,1 (22,9)	-0,8 (2,1)	5,0 (-0,4; 10,4) 0,072	0,28 (-0,03; 0,59)	
Geschlecht									0,045**
männlich	107	19,2 (24,1)	3,2 (1,9)	122	16,0 (21,0)	-1,5 (1,8)	4,7 (0,2; 9,2) 0,040	0,27 (0,01; 0,53)	
weiblich	54	24,1 (26,4)	5,0 (2,6)	66	23,5 (26,5)	8,3 (2,3)	-3,2 (-9,5; 3,1) 0,315	-0,18 (-0,54; 0,18)	
Serumspiegel der LDH I									0,046**
≤ ULN	103	16,8 (23,9)	4,3 (2,0)	119	13,3 (20,1)	-0,4 (1,8)	4,6 (0,0; 9,3) 0,048	0,27 (0,00; 0,53)	
> ULN	58	27,9 (25,4)	2,9 (2,7)	67	28,4 (25,8)	6,3 (2,5)	-3,3 (-9,7; 3,0) 0,302	-0,18 (-0,54; 0,17)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	**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)**
Serumspiegel der LDH II									0,065*
≤ 2 * ULN	141	19,5 (24,3)	3,6 (1,7)	165	17,8 (23,8)	0,7 (1,6)	3,0 (-1,0; 6,9) 0,141	0,17 (-0,06; 0,39)	
> 2 * ULN	20	30,0 (27,9)	4,6 (4,2)	21	26,2 (18,7)	12,8 (4,3)	-8,2 (-19,4; 3,0) 0,150	-0,44 (-1,06; 0,18)	
PD-L1 Status I									0,078*
< 1 %	65	20,0 (26,5)	2,5 (2,4)	72	21,1 (24,9)	5,6 (2,3)	-3,2 (-9,1; 2,8) 0,295	-0,18 (-0,51; 0,16)	
≥ 1 %	76	20,6 (23,2)	4,2 (2,3)	104	17,5 (22,1)	0,3 (1,9)	3,9 (-1,3; 9,2) 0,140	0,22 (-0,07; 0,52)	

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten PatientenNivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Geschlecht und Serumspiegel der LDH I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Alle Subgruppen zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Serumspiegel der LDH II und PD-L1 Status I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	**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	240	13,2 (21,7)	4,9 (1,1)	271	13,7 (22,4)	1,4 (1,0)	3,5 (1,0; 6,0) 0,006	0,24 (0,07; 0,42)	
BRAF Status lt. CRF									0,087*
BRAF-Mutation positiv	81	11,5 (18,4)	2,5 (1,7)	82	13,0 (18,7)	2,1 (1,6)	0,4 (-3,9; 4,7) 0,853	0,03 (-0,28; 0,34)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	159	14,0 (23,2)	6,6 (1,3)	189	13,9 (23,8)	1,5 (1,1)	5,0 (2,0; 8,0) 0,001	0,35 (0,14; 0,56)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	**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)**
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,100*
M0 / M1a / M1b	109	11,3 (19,4)	6,2 (1,5)	114	12,3 (20,0)	0,4 (1,4)	5,8 (2,1; 9,5) 0,002	0,41 (0,14; 0,67)	
M1c	131	14,8 (23,4)	4,3 (1,4)	157	14,6 (24,0)	2,7 (1,2)	1,6 (-1,8; 4,9) 0,353	0,11 (-0,12; 0,34)	
ECOG Performance Status									0,174*
0	184	9,4 (16,9)	4,1 (1,2)	209	10,0 (18,8)	1,7 (1,1)	2,5 (-0,3; 5,3) 0,084	0,17 (-0,02; 0,37)	
1	56	25,6 (29,8)	8,5 (2,1)	62	25,8 (28,6)	1,9 (1,9)	6,6 (1,4; 11,8) 0,013	0,45 (0,09; 0,82)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,082*
III	15	22,2 (24,1)	11,9 (3,9)	21	9,5 (21,5)	0,2 (3,1)	11,7 (2,1; 21,3) 0,017	0,79 (0,10; 1,48)	
IV	225	12,6 (21,5)	4,7 (1,1)	250	14,0 (22,4)	1,8 (1,0)	2,9 (0,3; 5,5) 0,027	0,20 (0,02; 0,38)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach BRAF Status lt. CRF, Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, ECOG Performance Status und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	**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	161	13,5 (22,8)	7,2 (1,3)	188	13,8 (23,3)	2,4 (1,2)	4,8 (1,7; 7,9) 0,003	0,32 (0,11; 0,54)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,017**
M0 / M1a / M1b	70	10,5 (19,3)	9,6 (1,9)	77	10,8 (19,8)	0,5 (1,7)	9,1 (4,4; 13,8) <0,001	0,62 (0,29; 0,96)	
M1c	91	15,8 (25,0)	5,2 (1,7)	111	15,9 (25,4)	3,7 (1,5)	1,5 (-2,6; 5,6) 0,469	0,10 (-0,18; 0,38)	
Ethnie I									0,106*
weiß	159	13,2 (22,8)	6,9 (1,3)	183	14,0 (23,5)	2,4 (1,2)	4,5 (1,4; 7,7) 0,005	0,30 (0,09; 0,52)	
afroamerikanisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	0,0 (N.A.)	1,9 (14,2)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	**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)**
andere	2	33,3 (0,0)	25,8 (10,5)	4	8,3 (16,7)	0,6 (7,1)	25,1 (0,3; 49,9) 0,047	1,37 (-0,49; 3,24)	
Ethnie II									0,099*
weiß	159	13,2 (22,8)	6,9 (1,3)	183	14,0 (23,5)	2,4 (1,2)	4,5 (1,4; 7,6) 0,005	0,30 (0,09; 0,52)	
andere	2	33,3 (0,0)	25,7 (10,5)	5	6,7 (14,9)	0,9 (6,4)	24,8 (0,9; 48,8) 0,042	1,43 (-0,37; 3,23)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,067*
III	8	29,2 (27,8)	17,3 (5,6)	18	9,3 (22,3)	0,9 (3,4)	16,5 (3,7; 29,2) 0,011	1,04 (0,16; 1,92)	
IV	153	12,6 (22,3)	6,7 (1,4)	170	14,3 (23,5)	2,5 (1,3)	4,1 (0,9; 7,4) 0,012	0,28 (0,06; 0,50)	
PD-L1 Status I									0,105*
< 1 %	65	12,8 (24,1)	4,1 (1,9)	72	16,2 (26,2)	2,9 (1,8)	1,2 (-3,7; 6,1) 0,622	0,08 (-0,25; 0,42)	
≥ 1 %	76	13,6 (21,9)	8,5 (1,8)	104	13,1 (22,0)	1,9 (1,5)	6,6 (2,3; 10,9) 0,002	0,45 (0,16; 0,75)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	**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)**

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalyse nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppe M0 / M1a / M1b zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die Subgruppe M1c zeigte konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keinen klinischen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Ethnie I, Ethnie II, Stadium der Erkrankung nach AJCC und PD-L1 Status I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	**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	240	23,8 (26,0)	-0,4 (1,3)	271	23,2 (24,4)	-3,6 (1,2)	3,2 (0,3; 6,1) 0,031	0,19 (0,02; 0,36)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,028**
M0 / M1a / M1b	109	21,1 (25,5)	1,9 (1,7)	114	22,8 (22,7)	-4,9 (1,6)	6,8 (2,5; 11,2) 0,002	0,41 (0,15; 0,68)	
M1c	131	26,0 (26,2)	-2,6 (1,6)	157	23,6 (25,7)	-2,9 (1,4)	0,3 (-3,6; 4,2) 0,883	0,02 (-0,21; 0,25)	
Geschlecht									0,197*
männlich	158	19,4 (23,3)	0,3 (1,4)	175	21,3 (23,2)	-4,3 (1,3)	4,6 (1,0; 8,2) 0,012	0,28 (0,06; 0,49)	
weiblich	82	32,1 (28,9)	-2,3 (2,0)	96	26,7 (26,3)	-2,8 (1,8)	0,5 (-4,5; 5,5) 0,835	0,03 (-0,26; 0,33)	
Ethnie I									0,040**
weiß	237	23,2 (25,5)	-0,9 (1,2)	265	23,5 (24,4)	-3,8 (1,1)	2,9 (-0,0; 5,8) 0,053	0,17 (-0,00; 0,35)	
afroamerikanisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	1	100,0 (N.A.)	36,9 (16,7)	1	0,0 (N.A.)	-3,8 (15,9)	40,7 (-4,7; 86,1) 0,079	9,95 (-0,19; 20,09)	
andere	2	50,0 (23,6)	28,6 (11,8)	5	13,3 (29,8)	-1,4 (7,1)	30,0 (3,0; 57,0) 0,029	1,54 (-0,29; 3,36)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	**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)**
Ethnie II									0,010**
weiß	237	23,2 (25,5)	-0,9 (1,2)	265	23,5 (24,4)	-3,8 (1,1)	2,9 (-0,0; 5,8) 0,053	0,17 (-0,00; 0,35)	
andere	3	66,7 (33,3)	31,4 (9,7)	6	11,1 (27,2)	-1,8 (6,5)	33,2 (10,3; 56,0) 0,004	1,79 (0,18; 3,40)	
ECOG Performance Status									0,027**
0	184	20,1 (23,6)	-2,6 (1,4)	209	22,2 (24,1)	-4,0 (1,2)	1,4 (-1,8; 4,7) 0,395	0,09 (-0,11; 0,28)	
1	56	35,7 (29,7)	6,6 (2,4)	62	26,9 (25,5)	-2,7 (2,2)	9,2 (3,1; 15,3) 0,003	0,55 (0,18; 0,91)	
Serumspiegel der LDH II									0,151*
≤ 2 * ULN	214	23,1 (26,0)	-0,3 (1,3)	241	22,8 (24,5)	-4,3 (1,2)	4,0 (0,9; 7,0) 0,011	0,24 (0,05; 0,42)	
> 2 * ULN	26	29,5 (25,5)	-1,5 (3,5)	27	25,9 (23,3)	1,8 (3,6)	-3,3 (-12,7; 6,1) 0,497	-0,18 (-0,72; 0,36)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	**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)**

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

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

Die Subgruppen M0 / M1a / M1b und M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) sowie 0 und 1 (ECOG Performance Status) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenmerkmale Ethnie I und Ethnie II waren die Subgruppen afroamerikanisch, asiatisch, andere (Ethnie I) und andere (Ethnie II) sehr klein (< 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen). Folglich sind die Interaktionen nicht adäquat interpretierbar. Daher wurden die Subgruppeneffekte als zufällig angesehen.

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	**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	161	23,8 (24,6)	-1,2 (1,5)	188	22,2 (23,9)	-3,8 (1,4)	2,6 (-1,0; 6,1) 0,159	0,15 (-0,06; 0,36)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,025**
M0 / M1a / M1b	70	21,0 (22,8)	1,4 (2,1)	77	22,9 (20,4)	-5,7 (1,9)	7,2 (1,8; 12,6) 0,009	0,43 (0,10; 0,76)	
M1c	91	26,0 (25,7)	-3,3 (1,9)	111	21,6 (26,1)	-2,3 (1,7)	-1,0 (-5,7; 3,7) 0,682	-0,06 (-0,33; 0,22)	
Altersgruppe II									0,191*
< 65 Jahre	79	24,5 (23,1)	-3,5 (2,1)	105	26,0 (24,9)	-4,4 (1,7)	0,9 (-4,0; 5,9) 0,711	0,05 (-0,24; 0,35)	
≥ 65 - < 75 Jahre	57	25,7 (24,4)	2,9 (2,4)	57	18,1 (21,9)	-3,9 (2,3)	6,8 (0,6; 13,1) 0,032	0,40 (0,03; 0,77)	
≥ 75 Jahre	25	17,3 (29,1)	-3,6 (3,5)	26	15,4 (21,6)	-1,2 (3,3)	-2,5 (-11,7; 6,8) 0,602	-0,14 (-0,69; 0,41)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	**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)**
Geschlecht									0,042**
männlich	107	19,6 (22,9)	0,4 (1,8)	122	19,9 (21,7)	-4,8 (1,6)	5,2 (0,8; 9,5) 0,020	0,31 (0,05; 0,57)	
weiblich	54	32,1 (25,9)	-4,4 (2,5)	66	26,3 (27,1)	-1,8 (2,2)	-2,7 (-8,8; 3,5) 0,398	-0,15 (-0,51; 0,21)	
Ethnie I									0,024**
weiß	159	23,5 (24,5)	-1,6 (1,5)	183	22,4 (23,7)	-3,7 (1,4)	2,1 (-1,5; 5,7) 0,245	0,13 (-0,09; 0,34)	
afroamerikanisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	0,0 (N.A.)	-4,5 (16,1)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	2	50,0 (23,6)	29,1 (12,0)	4	16,7 (33,3)	-5,8 (8,1)	34,9 (6,6; 63,2) 0,016	1,68 (-0,27; 3,62)	
Ethnie II									0,021**
weiß	159	23,5 (24,5)	-1,6 (1,5)	183	22,4 (23,7)	-3,7 (1,4)	2,1 (-1,5; 5,7) 0,244	0,13 (-0,09; 0,34)	
andere	2	50,0 (23,6)	29,1 (12,0)	5	13,3 (29,8)	-5,5 (7,2)	34,7 (7,3; 62,0) 0,013	1,75 (-0,13; 3,63)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	**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)**

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Geschlecht, Ethnie I und Ethnie II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppen M0 / M1a / M1b und M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) sowie männlich und weiblich (Geschlecht) zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenmerkmale Ethnie I und Ethnie II waren die Subgruppen afroamerikanisch, asiatisch, andere (Ethnie I) und andere (Ethnie II) sehr klein (< 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen). Folglich sind die Interaktionen nicht adäquat interpretierbar. Daher wurden die Subgruppeneffekte als zufällig angesehen.

Für die Subgruppenanalyse nach Altersgruppe II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	**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	240	12,2 (22,0)	6,3 (1,3)	271	9,5 (20,0)	0,7 (1,2)	5,6 (2,5; 8,8) <0,001	0,31 (0,14; 0,49)	
BRAF Status lt. CRF									0,103*
BRAF-Mutation positiv	81	9,9 (20,0)	4,0 (2,1)	82	8,1 (17,0)	2,1 (2,0)	1,9 (-3,5; 7,4) 0,489	0,11 (-0,20; 0,42)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	159	13,4 (22,8)	7,9 (1,6)	189	10,1 (21,2)	0,4 (1,4)	7,4 (3,6; 11,2) <0,001	0,41 (0,20; 0,63)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,016**
M0 / M1a / M1b	109	5,2 (14,5)	6,2 (1,8)	114	5,6 (15,9)	-3,6 (1,7)	9,8 (5,2; 14,4) <0,001	0,56 (0,29; 0,82)	
M1c	131	18,1 (25,2)	7,1 (1,7)	157	12,3 (22,1)	5,0 (1,5)	2,1 (-2,0; 6,3) 0,315	0,12 (-0,11; 0,35)	
Geschlecht									0,004**
männlich	158	12,0 (21,7)	3,3 (1,5)	175	7,4 (17,6)	0,9 (1,4)	2,4 (-1,4; 6,2) 0,212	0,14 (-0,08; 0,35)	
weiblich	82	12,6 (22,6)	13,0 (2,1)	96	13,2 (23,4)	1,0 (1,9)	12,1 (6,8; 17,3) <0,001	0,67 (0,37; 0,97)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	**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)**
ECOG Performance Status									0,170*
0	184	8,9 (19,7)	5,8 (1,4)	209	6,5 (16,2)	-1,0 (1,3)	6,8 (3,3; 10,3) <0,001	0,38 (0,18; 0,58)	
1	56	23,2 (25,4)	9,5 (2,5)	62	19,4 (27,4)	7,9 (2,4)	1,6 (-4,8; 8,1) 0,620	0,09 (-0,27; 0,45)	
Raucher									0,015**
ja	114	12,0 (23,1)	9,7 (1,8)	115	11,3 (22,0)	0,6 (1,7)	9,1 (4,5; 13,7) <0,001	0,51 (0,25; 0,77)	
nein	115	11,9 (20,3)	2,9 (1,8)	143	7,9 (17,2)	1,6 (1,6)	1,2 (-3,1; 5,6) 0,581	0,07 (-0,18; 0,31)	
Serumspiegel der LDH I									0,141*
≤ ULN	160	8,5 (18,8)	5,9 (1,5)	174	5,0 (13,9)	-1,5 (1,4)	7,4 (3,7; 11,2) <0,001	0,42 (0,21; 0,64)	
> ULN	80	19,6 (25,8)	8,6 (2,2)	94	17,0 (24,8)	6,1 (2,0)	2,5 (-3,0; 7,9) 0,374	0,13 (-0,16; 0,43)	
Serumspiegel der LDH II									<0,001**
≤ 2 * ULN	214	10,9 (21,1)	7,3 (1,3)	241	7,7 (18,1)	-0,4 (1,2)	7,6 (4,4; 10,9) <0,001	0,43 (0,25; 0,62)	
> 2 * ULN	26	23,1 (26,3)	1,3 (3,6)	27	22,2 (24,5)	14,3 (3,7)	-13,0 (-22,9; -3,2) 0,009	-0,70 (-1,26; -0,15)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	**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)**
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,150*
III	15	6,7 (13,8)	10,9 (4,8)	21	4,8 (12,0)	-3,2 (3,9)	14,1 (2,1; 26,0) 0,021	0,76 (0,08; 1,45)	
IV	225	12,6 (22,4)	6,3 (1,3)	250	9,9 (20,5)	1,3 (1,2)	5,0 (1,7; 8,2) 0,003	0,28 (0,10; 0,46)	
PD-L1 Status II									0,171*
< 5 %	157	11,9 (21,4)	5,9 (1,5)	176	10,4 (21,1)	2,8 (1,4)	3,2 (-0,6; 7,0) 0,100	0,18 (-0,04; 0,40)	
≥ 5 %	54	11,7 (21,6)	5,1 (2,4)	72	8,3 (19,2)	-3,1 (2,1)	8,2 (2,1; 14,3) 0,009	0,47 (0,11; 0,83)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Geschlecht, Raucher und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppen M0 / M1a / M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), weiblich (Geschlecht), ja (Raucher) und ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten klinisch relevante Ergebnisse zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die übrigen Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), männlich (Geschlecht), nein (Raucher) und > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach BRAF Status lt. CRF, ECOG Performance Status, Serumspiegel der LDH I, Stadium der Erkrankung nach AJCC und PD-L1 Status II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	**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	161	13,7 (23,1)	7,3 (1,6)	188	10,6 (21,6)	-0,1 (1,5)	7,4 (3,5; 11,3) <0,001	0,40 (0,19; 0,61)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,034**
M0 / M1a / M1b	70	7,1 (16,9)	6,6 (2,3)	77	5,6 (16,6)	-5,6 (2,1)	12,2 (6,3; 18,0) <0,001	0,67 (0,34; 1,00)	
M1c	91	18,7 (25,9)	8,5 (2,1)	111	14,1 (24,0)	4,7 (1,9)	3,7 (-1,4; 8,9) 0,153	0,20 (-0,08; 0,48)	
Geschlecht									0,103*
männlich	107	13,7 (23,8)	4,1 (1,9)	122	7,4 (18,4)	-1,1 (1,7)	5,2 (0,5; 10,0) 0,030	0,29 (0,02; 0,55)	
weiblich	54	13,6 (22,0)	13,8 (2,6)	66	16,7 (25,7)	1,8 (2,4)	12,0 (5,4; 18,6) <0,001	0,65 (0,28; 1,02)	
ECOG Performance Status									0,091*
0	119	9,8 (20,1)	7,1 (1,8)	139	7,0 (17,2)	-2,3 (1,6)	9,4 (4,9; 13,9) <0,001	0,51 (0,26; 0,76)	
1	42	24,6 (27,6)	8,2 (3,0)	49	21,1 (28,6)	6,4 (2,7)	1,8 (-5,8; 9,4) 0,647	0,10 (-0,32; 0,51)	
Raucher									0,101*
ja	71	14,1 (25,0)	10,6 (2,3)	80	14,6 (24,8)	0,2 (2,1)	10,4 (4,5; 16,2) <0,001	0,56 (0,24; 0,89)	
nein	81	12,3 (20,7)	3,6 (2,2)	97	7,6 (17,0)	-0,1 (1,9)	3,7 (-1,7; 9,1) 0,177	0,20 (-0,09; 0,50)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	**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)**
Serumspiegel der LDH I									0,033**
≤ ULN	103	8,7 (18,6)	6,9 (1,9)	119	5,0 (14,8)	-3,7 (1,7)	10,7 (6,0; 15,4) <0,001	0,60 (0,33; 0,87)	
> ULN	58	22,4 (27,5)	9,2 (2,7)	67	19,4 (26,0)	7,3 (2,5)	1,9 (-4,6; 8,4) 0,561	0,10 (-0,25; 0,46)	
Serumspiegel der LDH II									0,003**
≤ 2 * ULN	141	12,3 (22,3)	7,7 (1,7)	165	8,1 (19,2)	-1,8 (1,5)	9,5 (5,4; 13,5) <0,001	0,53 (0,30; 0,75)	
> 2 * ULN	20	23,3 (26,7)	6,7 (4,3)	21	27,0 (25,0)	15,7 (4,4)	-9,0 (-20,5; 2,5) 0,124	-0,47 (-1,09; 0,15)	
PD-L1 Status I									0,043**
< 1 %	65	11,8 (20,8)	4,7 (2,4)	72	11,6 (21,8)	3,1 (2,2)	1,6 (-4,4; 7,7) 0,597	0,09 (-0,25; 0,43)	
≥ 1 %	76	13,6 (23,2)	7,6 (2,2)	104	10,3 (22,3)	-2,3 (1,8)	9,9 (4,6; 15,3) <0,001	0,55 (0,25; 0,85)	
PD-L1 Status II									0,030**
< 5 %	109	12,2 (21,1)	5,3 (1,9)	122	10,9 (22,4)	1,7 (1,7)	3,6 (-1,0; 8,3) 0,127	0,20 (-0,06; 0,46)	
≥ 5 %	32	14,6 (25,3)	9,4 (3,3)	54	10,5 (21,3)	-4,2 (2,4)	13,7 (5,8; 21,5) <0,001	0,76 (0,31; 1,21)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	**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)**
PD-L1 Status III									0,094*
< 10 %	115	12,8 (21,4)	5,3 (1,8)	134	11,2 (23,1)	0,6 (1,6)	4,7 (0,1; 9,2) 0,043	0,26 (0,01; 0,51)	
≥ 10 %	26	12,8 (25,1)	10,4 (3,6)	42	9,5 (18,5)	-2,7 (2,8)	13,1 (4,3; 21,9) 0,003	0,72 (0,22; 1,22)	

CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Serumspiegel der LDH I, Serumspiegel der LDH II, PD-L1 Status I und PD-L1 Status II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppen M0 / M1a / M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), ≤ ULN (Serumspiegel der LDH I), ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II), ≥ 1 % (PD-L1 Status I) und ≥ 5 % (PD-L1 Status II) zeigten klinisch relevante Ergebnisse zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die übrigen Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), > ULN (Serumspiegel der LDH I),

> 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II), < 1 % (PD-L1 Status I) und < 5 % (PD-L1 Status II) zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht, ECOG Performance Status, Raucher und PD-L1 Status III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	**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	240	8,7 (18,1)	2,1 (1,0)	271	9,1 (21,1)	0,8 (1,0)	1,3 (-1,1; 3,7) 0,293	0,09 (-0,08; 0,27)	
Altersgruppe I									0,059*
< 65 Jahre	139	7,4 (16,6)	0,6 (1,3)	169	6,7 (17,3)	1,2 (1,1)	-0,6 (-3,7; 2,5) 0,703	-0,04 (-0,27; 0,18)	
≥ 65 Jahre	101	10,6 (20,0)	4,0 (1,5)	102	13,1 (25,8)	-0,2 (1,4)	4,2 (0,3; 8,0) 0,033	0,30 (0,02; 0,57)	
Altersgruppe II									0,053*
< 65 Jahre	139	7,4 (16,6)	0,6 (1,3)	169	6,7 (17,3)	1,2 (1,1)	-0,6 (-3,7; 2,5) 0,706	-0,04 (-0,27; 0,18)	
≥ 65 - < 75 Jahre	74	9,0 (18,5)	4,1 (1,7)	70	11,9 (25,4)	-2,0 (1,7)	6,1 (1,5; 10,6) 0,009	0,44 (0,11; 0,77)	
≥ 75 Jahre	27	14,8 (23,3)	3,7 (2,8)	32	15,6 (26,8)	3,9 (2,5)	-0,2 (-7,3; 7,0) 0,967	-0,01 (-0,52; 0,50)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	**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)**
Geschlecht									0,126*
männlich	158	8,6 (18,1)	2,3 (1,2)	175	7,8 (19,5)	-0,3 (1,1)	2,7 (-0,3; 5,7) 0,075	0,19 (-0,02; 0,41)	
weiblich	82	8,9 (18,2)	1,3 (1,7)	96	11,5 (23,6)	2,6 (1,5)	-1,3 (-5,5; 2,9) 0,542	-0,09 (-0,39; 0,20)	
Raucher									0,009**
ja	114	7,9 (16,2)	5,6 (1,4)	115	10,7 (23,6)	0,2 (1,3)	5,4 (1,8; 8,9) 0,003	0,39 (0,13; 0,65)	
nein	115	9,6 (19,6)	-0,5 (1,4)	143	7,5 (17,4)	0,6 (1,2)	-1,1 (-4,5; 2,2) 0,511	-0,08 (-0,33; 0,16)	
Serumspiegel der LDH I									0,028**
≤ ULN	160	6,7 (15,3)	2,8 (1,2)	174	5,0 (15,2)	-0,4 (1,1)	3,2 (0,2; 6,1) 0,036	0,23 (0,01; 0,44)	
> ULN	80	12,9 (22,2)	0,4 (1,7)	94	17,0 (27,5)	3,1 (1,6)	-2,7 (-7,0; 1,6) 0,216	-0,19 (-0,49; 0,11)	
Serumspiegel der LDH II									0,060*
≤ 2 * ULN	214	7,9 (16,3)	2,6 (1,1)	241	8,0 (20,0)	0,5 (1,0)	2,1 (-0,5; 4,6) 0,111	0,15 (-0,03; 0,33)	
> 2 * ULN	26	15,4 (28,6)	-3,4 (2,9)	27	19,8 (28,1)	2,4 (3,0)	-5,8 (-13,6; 2,0) 0,145	-0,39 (-0,94; 0,15)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	**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)**

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Raucher und Serumspiegel der LDH I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Alle Subgruppen zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Altersgruppe II, Geschlecht und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	**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	161	10,4 (19,8)	2,3 (1,3)	188	9,4 (21,0)	-0,3 (1,2)	2,6 (-0,3; 5,6) 0,081	0,19 (-0,02; 0,40)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,060*
M0 / M1a / M1b	70	10,5 (20,1)	3,6 (1,8)	77	6,1 (17,7)	-2,2 (1,6)	5,9 (1,4; 10,4) 0,010	0,42 (0,10; 0,75)	
M1c	91	10,3 (19,7)	1,5 (1,6)	111	11,7 (22,8)	1,3 (1,5)	0,2 (-3,7; 4,1) 0,932	0,01 (-0,27; 0,29)	
Altersgruppe I									0,019**
< 65 Jahre	79	9,3 (18,4)	-0,2 (1,7)	105	7,6 (18,6)	0,6 (1,5)	-0,8 (-4,9; 3,3) 0,698	-0,06 (-0,35; 0,23)	
≥ 65 Jahre	82	11,4 (21,1)	4,7 (1,7)	83	11,6 (23,5)	-1,6 (1,6)	6,3 (2,0; 10,5) 0,004	0,45 (0,14; 0,75)	
Altersgruppe II									0,033**
< 65 Jahre	79	9,3 (18,4)	-0,2 (1,7)	105	7,6 (18,6)	0,6 (1,5)	-0,8 (-4,9; 3,3) 0,696	-0,06 (-0,35; 0,23)	
≥ 65 - < 75 Jahre	57	9,9 (19,9)	5,2 (2,0)	57	9,9 (21,8)	-2,7 (1,9)	8,0 (2,8; 13,1) 0,003	0,56 (0,19; 0,94)	
≥ 75 Jahre	25	14,7 (23,7)	3,6 (2,9)	26	15,4 (27,0)	0,9 (2,7)	2,6 (-5,1; 10,3) 0,505	0,18 (-0,37; 0,73)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	**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)**
Geschlecht									0,053*
männlich	107	10,3 (19,6)	3,4 (1,5)	122	7,1 (18,3)	-1,3 (1,4)	4,7 (1,1; 8,3) 0,011	0,34 (0,07; 0,60)	
weiblich	54	10,5 (20,3)	0,2 (2,1)	66	13,6 (24,8)	1,7 (1,8)	-1,5 (-6,6; 3,6) 0,572	-0,10 (-0,46; 0,26)	
Raucher									0,014**
ja	71	8,9 (16,9)	7,8 (1,8)	80	10,4 (21,6)	0,2 (1,6)	7,6 (3,2; 11,9) <0,001	0,55 (0,23; 0,88)	
nein	81	11,5 (21,8)	-0,8 (1,7)	97	7,9 (18,5)	-0,9 (1,5)	0,1 (-3,9; 4,2) 0,945	0,01 (-0,28; 0,31)	
Serumspiegel der LDH I									<0,001**
≤ ULN	103	8,7 (17,4)	4,3 (1,5)	119	4,8 (14,6)	-2,7 (1,3)	7,0 (3,4; 10,6) <0,001	0,51 (0,25; 0,78)	
> ULN	58	13,2 (23,3)	-1,2 (2,1)	67	17,9 (27,4)	4,8 (1,9)	-6,0 (-11,0; -1,0) 0,020	-0,42 (-0,77; -0,06)	
Serumspiegel der LDH II									0,066*
≤ 2 * ULN	141	9,7 (18,1)	2,9 (1,4)	165	8,5 (20,0)	-0,6 (1,2)	3,6 (0,4; 6,7) 0,026	0,25 (0,03; 0,48)	
> 2 * ULN	20	15,0 (29,6)	-1,9 (3,4)	21	17,5 (27,1)	3,5 (3,4)	-5,4 (-14,5; 3,6) 0,241	-0,36 (-0,98; 0,26)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	**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)**
PD-L1 Status III									0,138*
< 10 %	115	10,1 (18,8)	2,9 (1,5)	134	9,2 (21,0)	0,7 (1,3)	2,2 (-1,4; 5,8) 0,237	0,15 (-0,10; 0,40)	
≥ 10 %	26	6,4 (13,4)	4,7 (2,9)	42	10,3 (21,4)	-3,4 (2,2)	8,2 (1,1; 15,2) 0,023	0,56 (0,06; 1,06)	

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Altersgruppe II, Raucher und Serumspiegel der LDH I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppen ja (Raucher) und ≤ ULN (Serumspiegel der LDH I) zeigten klinisch relevante Ergebnisse zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die übrigen Subgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre (Altersgruppe I), < 65 Jahre, ≥ 65 - < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre

(Altersgruppe II), nein (Raucher) und > ULN (Serumspiegel der LDH I) zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Geschlecht, Serumspiegel der LDH II und PD-L1 Status III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	**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	240	6,0 (14,5)	3,5 (0,7)	271	3,8 (10,6)	-1,2 (0,7)	4,8 (3,0; 6,5) <0,001	0,47 (0,29; 0,65)	
Geschlecht									0,176*
männlich	158	4,4 (12,0)	4,1 (0,9)	175	4,6 (11,5)	-1,5 (0,8)	5,6 (3,5; 7,8) <0,001	0,56 (0,34; 0,78)	
weiblich	82	8,9 (18,2)	2,2 (1,2)	96	2,4 (8,7)	-0,8 (1,1)	3,0 (-0,0; 6,1) 0,054	0,29 (-0,01; 0,59)	
Raucher									0,078*
ja	114	5,0 (12,7)	4,7 (1,0)	115	4,1 (10,9)	-1,9 (1,0)	6,7 (4,0; 9,3) <0,001	0,65 (0,38; 0,91)	
nein	115	6,7 (14,1)	2,8 (1,0)	143	3,5 (10,2)	-0,6 (0,9)	3,4 (0,9; 5,9) 0,008	0,33 (0,08; 0,58)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	**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)**
Serumspiegel der LDH II									0,073*
≤ 2 * ULN	214	5,0 (12,8)	3,8 (0,8)	241	4,0 (10,9)	-1,5 (0,7)	5,3 (3,4; 7,1) <0,001	0,52 (0,34; 0,71)	
> 2 * ULN	26	14,1 (23,4)	1,2 (2,1)	27	2,5 (8,9)	1,5 (2,2)	-0,4 (-6,3; 5,5) 0,902	-0,03 (-0,57; 0,51)	

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Raucher und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	**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	161	5,4 (14,9)	4,1 (0,9)	188	3,7 (10,5)	-1,2 (0,8)	5,3 (3,2; 7,5) <0,001	0,52 (0,31; 0,74)	
Altersgruppe II									0,192*
< 65 Jahre	79	5,9 (13,9)	4,0 (1,2)	105	3,8 (10,7)	-0,6 (1,0)	4,7 (1,7; 7,6) 0,002	0,45 (0,16; 0,75)	
≥ 65 - < 75 Jahre	57	4,7 (13,3)	6,0 (1,4)	57	4,7 (11,7)	-2,0 (1,4)	8,0 (4,2; 11,7) <0,001	0,77 (0,39; 1,15)	
≥ 75 Jahre	25	5,3 (20,8)	0,1 (2,1)	26	1,3 (6,5)	-2,0 (1,9)	2,1 (-3,5; 7,7) 0,459	0,20 (-0,35; 0,75)	
Serumspiegel der LDH II									0,039**
≤ 2 * ULN	141	4,3 (12,5)	4,5 (0,9)	165	3,8 (10,7)	-1,6 (0,8)	6,1 (3,8; 8,3) <0,001	0,60 (0,37; 0,83)	
> 2 * ULN	20	13,3 (25,1)	1,3 (2,5)	21	3,2 (10,0)	2,7 (2,6)	-1,4 (-8,2; 5,3) 0,677	-0,13 (-0,74; 0,49)	

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalyse nach Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppe ≤ 2 * ULN zeigte konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die Subgruppe > 2 * ULN zeigte keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalyse nach Altersgruppe II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	**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	240	15,4 (24,7)	1,6 (1,3)	271	13,3 (24,6)	-0,1 (1,2)	1,7 (-0,9; 4,3) 0,195	0,11 (-0,06; 0,29)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,031**
M0 / M1a / M1b	109	13,1 (24,9)	3,2 (1,6)	114	13,2 (24,9)	-1,7 (1,5)	4,9 (1,0; 8,8) 0,013	0,33 (0,07; 0,60)	
M1c	131	17,3 (24,6)	0,2 (1,5)	157	13,4 (24,4)	1,0 (1,4)	-0,8 (-4,3; 2,7) 0,641	-0,06 (-0,29; 0,18)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	**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)**
PD-L1 Status I									0,153*
< 1 %	92	11,2 (21,1)	-1,2 (1,8)	96	14,9 (26,9)	0,0 (1,7)	-1,2 (-5,5; 3,1) 0,592	-0,08 (-0,36; 0,21)	
≥ 1 %	119	19,0 (28,0)	1,7 (1,6)	152	13,4 (24,0)	-1,2 (1,4)	2,9 (-0,7; 6,5) 0,110	0,20 (-0,05; 0,44)	
PD-L1 Status III									0,155*
< 10 %	172	15,5 (25,3)	-0,2 (1,4)	195	14,5 (26,2)	-0,5 (1,3)	0,2 (-2,8; 3,3) 0,875	0,02 (-0,19; 0,22)	
≥ 10 %	39	16,2 (26,3)	3,6 (2,5)	53	11,9 (20,8)	-1,6 (2,1)	5,2 (-0,9; 11,3) 0,095	0,35 (-0,07; 0,77)	

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalyse nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppen M0 / M1a / M1b und M1c zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1 Status I und PD-L1 Status III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	**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	161	13,5 (23,1)	2,9 (1,4)	188	11,9 (23,3)	0,7 (1,3)	2,2 (-0,9; 5,3) 0,168	0,15 (-0,06; 0,36)	
Region									0,106*
USA	33	17,2 (27,8)	8,4 (2,7)	45	19,3 (26,1)	0,7 (2,3)	7,7 (1,1; 14,3) 0,022	0,52 (0,06; 0,98)	
Europäische Union	84	9,1 (18,2)	2,1 (1,8)	90	7,4 (21,7)	0,6 (1,7)	1,5 (-2,9; 5,9) 0,511	0,10 (-0,20; 0,40)	
Australien	26	19,2 (25,3)	1,3 (3,0)	28	11,9 (22,6)	-2,6 (2,8)	3,8 (-4,0; 11,6) 0,334	0,26 (-0,28; 0,80)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	**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)**
Rest der Welt	18	18,5 (28,5)	-0,9 (3,6)	25	14,7 (21,7)	5,0 (3,0)	-6,0 (-15,0; 3,0) 0,193	-0,40 (-1,01; 0,22)	

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 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 Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalyse nach Region ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

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

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]**
Subgruppe	**Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS** [MMRM]
BRAF Status lt.CRF	0,214
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,011**
Altersgruppe I	0,368
Altersgruppe II	0,187*
Geschlecht	0,945
Ethnie I	0,737
Ethnie II	0,779
Region	0,433
ECOG Performance Status	0,963
Hirnmetastasen	0,002**
Raucher	0,228
Serumspiegel der LDH I	0,370
Serumspiegel der LDH II	0,039**
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,186*
PD-L1 Status I	0,795
PD-L1 Status II	0,293
PD-L1 Status III	0,215

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests(1)**
Subgruppe	**Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS** [MMRM]
AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; VAS = Visueller Analogskalenwert (1) p-Werte zwischen ≥ 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).	

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests(1)**
Subgruppe	**Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS** [MMRM]
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,026**
Altersgruppe I	0,182*
Altersgruppe II	0,287
Geschlecht	0,553
Ethnie I	0,813
Ethnie II	0,771
Region	0,464
ECOG Performance Status	0,375
Hirnmetastasen	0,010**
Raucher	0,241
Serumspiegel der LDH I	0,293

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]**
Subgruppe	**Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS** [MMRM]
Serumspiegel der LDH II	0,193*
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,361
PD-L1 Status I	0,209
PD-L1 Status II	0,050*
PD-L1 Status III	0,045**

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; VAS = Visueller Analogskalenwert

(1) p-Werte zwischen ≥ 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).

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	**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	240	74,2 (20,1)	-3,4 (1,0)	269	75,6 (18,8)	-0,9 (1,0)	-2,5 (-4,9; -0,1) 0,043	-0,18 (-0,35; -0,01)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,011**
M0 / M1a / M1b	109	76,1 (18,9)	-4,4 (1,4)	113	78,9 (14,5)	1,6 (1,3)	-6,0 (-9,6; -2,3) 0,001	-0,43 (-0,70; -0,17)	
M1c	131	72,5 (21,0)	-3,1 (1,3)	156	73,2 (21,1)	-3,4 (1,2)	0,3 (-2,9; 3,5) 0,854	0,02 (-0,21; 0,25)	
Altersgruppe II									0,187*
< 65 Jahre	139	74,3 (21,7)	-2,9 (1,3)	167	76,3 (18,2)	-1,4 (1,1)	-1,6 (-4,7; 1,6) 0,326	-0,11 (-0,34; 0,11)	
≥ 65 - < 75 Jahre	74	74,6 (17,9)	-4,7 (1,7)	70	76,6 (19,0)	1,2 (1,7)	-5,9 (-10,5; -1,4) 0,011	-0,42 (-0,75; -0,09)	
≥ 75 Jahre	27	72,5 (17,9)	-3,9 (2,8)	32	69,7 (20,7)	-4,8 (2,5)	0,9 (-6,3; 8,0) 0,813	0,06 (-0,45; 0,57)	
Hirnmetastasen									0,002**
ja	8	65,8 (24,9)	3,3 (4,9)	5	82,4 (5,7)	-18,8 (6,2)	22,1 (6,7; 37,5) 0,005	1,49 (0,24; 2,75)	
nein	232	74,5 (19,9)	-3,8 (1,0)	264	75,4 (18,9)	-0,8 (0,9)	-3,0 (-5,5; -0,6) 0,015	-0,22 (-0,40; -0,04)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	**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)**
Serumspiegel der LDH II									0,039**
≤ 2 * ULN	214	75,0 (19,9)	-3,7 (1,1)	238	76,7 (18,0)	-0,4 (1,0)	-3,4 (-5,9; -0,8) 0,010	-0,24 (-0,43; -0,06)	
> 2 * ULN	26	67,3 (20,7)	-3,1 (2,8)	28	66,5 (23,0)	-8,1 (2,8)	5,1 (-2,5; 12,6) 0,191	0,35 (-0,19; 0,89)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,186*
III	15	67,3 (20,0)	-1,7 (3,7)	21	73,6 (15,5)	-5,2 (3,1)	3,5 (-5,8; 12,8) 0,456	0,25 (-0,42; 0,91)	
IV	225	74,6 (20,1)	-3,7 (1,0)	248	75,7 (19,0)	-0,7 (1,0)	-3,0 (-5,5; -0,4) 0,021	-0,21 (-0,39; -0,03)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Hirnmetastasen und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppen M0 / M1a / M1b und M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) sowie ≤ 2 * ULN und > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für das Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen war die Subgruppe ja sehr klein (< 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen). Folglich ist die Interaktion nicht adäquat interpretierbar. Daher wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe II und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	**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	161	73,2 (19,7)	-4,6 (1,2)	187	75,0 (18,9)	-1,0 (1,1)	-3,6 (-6,5; -0,7) 0,015	-0,26 (-0,47; -0,05)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,026**
M0 / M1a / M1b	70	75,5 (18,8)	-6,0 (1,7)	77	78,4 (13,8)	1,4 (1,6)	-7,4 (-11,8; -3,0) <0,001	-0,54 (-0,87; -0,21)	
M1c	91	71,4 (20,2)	-3,8 (1,6)	110	72,6 (21,6)	-3,0 (1,4)	-0,8 (-4,6; 3,0) 0,692	-0,06 (-0,33; 0,22)	
Altersgruppe I									0,182*
< 65 Jahre	79	71,9 (21,6)	-3,7 (1,7)	105	75,4 (18,5)	-2,0 (1,4)	-1,8 (-5,8; 2,3) 0,393	-0,13 (-0,42; 0,17)	
≥ 65 Jahre	82	74,5 (17,6)	-5,5 (1,6)	82	74,4 (19,5)	0,2 (1,6)	-5,7 (-9,9; -1,5) 0,008	-0,41 (-0,72; -0,10)	
Hirnmetastasen									0,010**
ja	7	63,7 (26,2)	2,8 (5,2)	3	83,0 (2,6)	-17,1 (7,6)	19,9 (1,9; 38,0) 0,031	1,35 (-0,13; 2,82)	
nein	154	73,6 (19,3)	-5,0 (1,3)	184	74,9 (19,1)	-0,7 (1,1)	-4,2 (-7,1; -1,3) 0,005	-0,31 (-0,52; -0,09)	
Serumspiegel der LDH II									0,193*
≤ 2 * ULN	141	74,2 (19,4)	-4,5 (1,3)	164	76,4 (17,8)	-0,3 (1,2)	-4,2 (-7,3; -1,1) 0,008	-0,31 (-0,53; -0,08)	
> 2 * ULN	20	66,5 (20,7)	-7,0 (3,2)	21	64,9 (24,5)	-8,9 (3,3)	1,9 (-6,7; 10,6) 0,665	0,13 (-0,48; 0,75)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	**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)**
PD-L1 Status II									0,050*
< 5 %	109	73,2 (18,4)	-3,6 (1,5)	121	73,9 (19,5)	-2,5 (1,4)	-1,2 (-4,8; 2,4) 0,520	-0,08 (-0,34; 0,17)	
≥ 5 %	32	74,7 (23,3)	-5,9 (2,5)	54	76,6 (17,7)	2,4 (1,9)	-8,2 (-14,3; -2,2) 0,008	-0,59 (-1,03; -0,14)	
PD-L1 Status III									0,045**
< 10 %	115	73,4 (18,5)	-3,5 (1,4)	133	73,4 (19,5)	-2,0 (1,3)	-1,5 (-5,0; 2,0) 0,398	-0,11 (-0,36; 0,14)	
≥ 10 %	26	74,3 (24,1)	-7,0 (2,8)	42	79,1 (16,9)	2,3 (2,2)	-9,3 (-16,1; -2,5) 0,007	-0,66 (-1,16; -0,16)	

CRF = Case Report Form; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Hirnmetastasen und PD-L1 Status III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppe M0 / M1a / M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die übrigen Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) sowie < 10 % und ≥ 10 % (PD-L1 Status III) zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für das Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen war die Subgruppe ja sehr klein (< 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen). Folglich ist die Interaktion nicht adäquat interpretierbar. Daher wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Serumspiegel der LDH II und PD-L1 Status II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]					
Subgruppe	**Gesundheitlicher Status insgesamt**	**Physikalische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**
BRAF Status lt.CRF	0,387	0,358	0,321	0,832	0,448	0,988
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,016**	0,023**	0,013**	0,011**	0,096*	0,025**
Altersgruppe I	0,074*	0,989	0,948	0,040**	0,156*	0,918
Altersgruppe II	0,073*	0,992	0,988	0,113*	0,347	0,750
Geschlecht	0,728	0,425	0,672	0,621	0,789	0,188*
Ethnie I	0,277	0,674	0,953	0,838	0,834	0,150*
Ethnie II	0,114*	0,907	0,678	0,877	0,742	0,069*
Region	0,207	0,311	0,305	0,814	0,335	0,061*
ECOG Performance Status	0,656	0,897	0,901	0,011**	0,826	0,781
Hirnmetastasen	0,119*	0,105*	0,237	0,904	0,624	0,571
Raucher	0,211	0,141*	0,034**	0,333	0,818	0,910
Serumspiegel der LDH I	0,824	0,103*	0,089*	0,605	0,932	0,709
Serumspiegel der LDH II	0,033**	0,030**	0,015**	0,110*	0,162*	0,390
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,302	0,251	0,144*	0,705	0,847	0,819

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]					
Subgruppe	**Gesundheitlicher Status insgesamt**	**Physikalische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**
PD-L1 Status I	0,482	0,119*	0,206	0,775	0,262	0,016**
PD-L1 Status II	0,306	0,067*	0,101*	0,355	0,175*	0,003**
PD-L1 Status III	0,388	0,267	0,183*	0,312	0,608	0,007**

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) p-Werte zwischen ≥ 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).

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]					
Subgruppe	**Gesundheitlicher Status insgesamt**	**Physikalische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,025**	0,009**	0,008**	0,119*	0,135*	0,060*
Altersgruppe I	0,184*	0,775	0,751	0,052*	0,119*	0,367
Altersgruppe II	0,194*	0,957	0,949	0,143*	0,237	0,568
Geschlecht	0,598	0,440	0,330	0,267	0,239	0,862

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]					
Subgruppe	**Gesundheitlicher Status insgesamt**	**Physikalische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**
Ethnie I	0,241	0,846	0,779	0,962	0,940	0,100*
Ethnie II	0,260	1,000	0,847	0,822	0,932	0,088*
Region	0,171*	0,456	0,355	0,712	0,300	0,055*
ECOG Performance Status	0,596	0,398	0,401	0,248	0,309	0,431
Hirnmetastasen	0,296	0,334	0,314	0,782	0,882	0,652
Raucher	0,973	0,556	0,448	0,944	0,582	0,830
Serumspiegel der LDH I	0,699	0,031**	0,038**	0,262	0,207	0,735
Serumspiegel der LDH II	0,248	0,140*	0,055*	0,313	0,432	0,840
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,756	0,223	0,268	0,812	0,780	0,418
PD-L1 Status I	0,189*	0,019**	0,084*	0,267	0,109*	0,023**
PD-L1 Status II	0,175*	0,029**	0,128*	0,257	0,117*	0,037**
PD-L1 Status III	0,090*	0,105*	0,060*	0,355	0,266	0,020**

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) p-Werte zwischen ≥ 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).

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	**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	240	70,9 (22,3)	-6,5 (1,0)	271	74,5 (19,5)	-3,3 (1,0)	-3,3 (-5,7; -0,8) 0,009	-0,23 (-0,41; -0,06)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,016**
M0 / M1a / M1b	109	75,7 (20,9)	-8,0 (1,4)	114	76,8 (18,4)	-1,5 (1,3)	-6,6 (-10,2; -2,9) <0,001	-0,47 (-0,74; -0,21)	
M1c	131	66,9 (22,8)	-5,6 (1,3)	157	72,9 (20,1)	-5,1 (1,2)	-0,6 (-3,8; 2,7) 0,738	-0,04 (-0,27; 0,19)	
Altersgruppe I									0,074*
< 65 Jahre	139	70,6 (23,6)	-5,9 (1,3)	169	74,7 (18,7)	-4,5 (1,1)	-1,5 (-4,6; 1,7) 0,361	-0,10 (-0,33; 0,12)	
≥ 65 Jahre	101	71,2 (20,6)	-7,7 (1,5)	102	74,3 (20,8)	-1,7 (1,4)	-6,0 (-9,9; -2,1) 0,002	-0,43 (-0,70; -0,15)	
Altersgruppe II									0,073*
< 65 Jahre	139	70,6 (23,6)	-5,9 (1,3)	169	74,7 (18,7)	-4,4 (1,1)	-1,5 (-4,6; 1,7) 0,354	-0,11 (-0,33; 0,12)	
≥ 65 - < 75 Jahre	74	69,9 (21,2)	-7,9 (1,7)	70	76,7 (18,5)	0,0 (1,7)	-7,9 (-12,4; -3,3) <0,001	-0,56 (-0,89; -0,22)	
≥ 75 Jahre	27	74,7 (18,6)	-7,5 (2,8)	32	69,3 (24,5)	-5,6 (2,5)	-1,9 (-9,1; 5,3) 0,604	-0,13 (-0,65; 0,38)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	**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)**
Ethnie II									0,114*
weiß	237	71,0 (22,3)	-6,8 (1,0)	265	74,5 (19,5)	-3,3 (0,9)	-3,5 (-5,9; -1,0) 0,006	-0,25 (-0,42; -0,07)	
andere	3	61,1 (25,5)	4,2 (8,1)	6	75,0 (20,4)	-7,9 (5,5)	12,1 (-7,1; 31,3) 0,216	0,78 (-0,65; 2,21)	
Hirnmetastasen									0,119*
ja	8	69,8 (22,2)	-4,8 (5,0)	5	71,7 (7,5)	-13,8 (6,2)	9,0 (-6,5; 24,6) 0,255	0,60 (-0,54; 1,74)	
nein	232	70,9 (22,4)	-6,7 (1,0)	266	74,6 (19,6)	-3,2 (0,9)	-3,5 (-6,0; -1,0) 0,006	-0,25 (-0,43; -0,07)	
Serumspiegel der LDH II									0,033**
≤ 2 * ULN	214	72,4 (22,1)	-6,9 (1,1)	241	75,3 (19,2)	-2,8 (1,0)	-4,1 (-6,7; -1,5) 0,002	-0,29 (-0,48; -0,11)	
> 2 * ULN	26	58,3 (20,7)	-5,8 (2,9)	27	68,5 (20,8)	-10,6 (2,9)	4,8 (-3,0; 12,6) 0,226	0,33 (-0,21; 0,87)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	**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)**

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppe M0 / M1a / M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die übrigen Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) sowie ≤ 2 * ULN und > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Altersgruppe II, Ethnie II und Hirnmetastasen ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	**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	161	69,5 (22,5)	-7,7 (1,3)	188	75,0 (19,3)	-3,5 (1,2)	-4,2 (-7,3; -1,2) 0,006	-0,29 (-0,50; -0,08)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,025**
M0 / M1a / M1b	70	74,5 (21,7)	-9,4 (1,8)	77	77,2 (17,5)	-1,3 (1,6)	-8,2 (-12,7; -3,6) <0,001	-0,57 (-0,90; -0,24)	
M1c	91	65,6 (22,5)	-6,5 (1,7)	111	73,5 (20,3)	-5,3 (1,5)	-1,2 (-5,2; 2,8) 0,558	-0,08 (-0,36; 0,19)	
Altersgruppe I									0,184*
< 65 Jahre	79	68,4 (23,9)	-7,2 (1,8)	105	74,2 (19,4)	-4,8 (1,5)	-2,4 (-6,6; 1,8) 0,272	-0,16 (-0,46; 0,13)	
≥ 65 Jahre	82	70,5 (21,2)	-8,3 (1,7)	83	76,0 (19,1)	-1,8 (1,6)	-6,5 (-10,8; -2,1) 0,004	-0,45 (-0,76; -0,14)	
Altersgruppe II									0,194*
< 65 Jahre	79	68,4 (23,9)	-7,2 (1,8)	105	74,2 (19,4)	-4,8 (1,5)	-2,4 (-6,6; 1,8) 0,271	-0,16 (-0,46; 0,13)	
≥ 65 - < 75 Jahre	57	69,0 (22,0)	-8,4 (2,0)	57	77,0 (18,0)	-0,1 (1,9)	-8,3 (-13,6; -3,0) 0,002	-0,57 (-0,95; -0,20)	
≥ 75 Jahre	25	74,0 (19,1)	-8,0 (3,0)	26	73,7 (21,6)	-5,5 (2,8)	-2,5 (-10,3; 5,4) 0,539	-0,17 (-0,72; 0,38)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	**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)**
Region									0,171*
USA	33	75,3 (21,0)	-9,5 (2,6)	45	81,7 (21,4)	-1,5 (2,2)	-8,1 (-14,5; -1,6) 0,014	-0,56 (-1,02; -0,10)	
Europäische Union	84	67,8 (22,7)	-7,2 (1,7)	90	72,3 (19,0)	-5,3 (1,6)	-1,9 (-6,1; 2,4) 0,393	-0,13 (-0,43; 0,17)	
Australien	26	66,0 (22,1)	-7,7 (2,9)	28	71,7 (17,0)	1,7 (2,7)	-9,3 (-16,9; -1,8) 0,016	-0,65 (-1,20; -0,10)	
Rest der Welt	18	71,8 (24,8)	-6,9 (3,5)	25	76,3 (16,1)	-6,5 (2,9)	-0,4 (-9,1; 8,3) 0,924	-0,03 (-0,63; 0,58)	
PD-L1 Status I									0,189*
< 1 %	65	69,9 (22,2)	-7,4 (1,9)	72	73,6 (21,4)	-6,1 (1,8)	-1,3 (-6,2; 3,6) 0,599	-0,09 (-0,43; 0,25)	
≥ 1 %	76	70,4 (22,5)	-7,3 (1,8)	104	75,7 (18,0)	-1,6 (1,5)	-5,6 (-9,9; -1,4) 0,010	-0,39 (-0,69; -0,09)	
PD-L1 Status II									0,175*
< 5 %	109	69,9 (22,0)	-7,3 (1,5)	122	74,5 (20,5)	-5,0 (1,4)	-2,3 (-6,1; 1,4) 0,225	-0,16 (-0,42; 0,10)	
≥ 5 %	32	71,1 (23,3)	-7,3 (2,6)	54	75,8 (17,2)	0,1 (2,0)	-7,4 (-13,7; -1,1) 0,022	-0,51 (-0,95; -0,06)	
PD-L1 Status III									0,090*
< 10 %	115	69,7 (22,2)	-7,0 (1,5)	134	74,0 (19,9)	-4,7 (1,3)	-2,3 (-6,0; 1,3) 0,204	-0,16 (-0,41; 0,09)	
≥ 10 %	26	72,1 (22,7)	-8,5 (2,9)	42	77,6 (18,1)	0,7 (2,2)	-9,2 (-16,2; -2,1) 0,011	-0,63 (-1,13; -0,13)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt **Subgruppen**	**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)**

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalyse nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppe M0 / M1a / M1b zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die Subgruppe M1c zeigte konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Altersgruppe II, Region, PD-L1 Status I, PD-L1 Status II und PD-L1 Status III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion **Subgruppen**	**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	240	86,0 (19,3)	-7,2 (1,0)	271	87,6 (17,2)	-4,3 (1,0)	-2,9 (-5,1; -0,7) 0,011	-0,23 (-0,40; -0,05)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,023**
M0 / M1a / M1b	109	88,3 (17,1)	-7,7 (1,3)	114	89,2 (15,1)	-1,9 (1,3)	-5,8 (-9,2; -2,5) <0,001	-0,46 (-0,72; -0,19)	
M1c	131	84,1 (20,8)	-6,8 (1,3)	157	86,5 (18,5)	-6,1 (1,1)	-0,6 (-3,6; 2,4) 0,680	-0,05 (-0,28; 0,18)	
Hirnmetastasen									0,105*
ja	8	80,0 (18,9)	-5,5 (4,6)	5	92,0 (11,9)	-14,3 (5,7)	8,8 (-5,5; 23,1) 0,228	0,64 (-0,50; 1,78)	
nein	232	86,2 (19,3)	-7,2 (1,0)	266	87,5 (17,3)	-4,0 (0,9)	-3,2 (-5,4; -0,9) 0,006	-0,25 (-0,42; -0,07)	
Raucher									0,141*
ja	114	86,7 (18,5)	-8,6 (1,3)	115	86,4 (16,1)	-4,0 (1,3)	-4,6 (-7,9; -1,2) 0,008	-0,35 (-0,61; -0,09)	
nein	115	85,8 (19,0)	-5,0 (1,3)	143	88,3 (18,5)	-3,9 (1,2)	-1,1 (-4,3; 2,1) 0,496	-0,09 (-0,33; 0,16)	
Serumspiegel der LDH I									0,103*
≤ ULN	160	88,9 (15,6)	-6,9 (1,1)	174	90,6 (13,7)	-2,6 (1,1)	-4,3 (-7,0; -1,6) 0,002	-0,34 (-0,56; -0,12)	
> ULN	80	80,3 (24,2)	-7,9 (1,6)	94	82,0 (21,3)	-7,6 (1,5)	-0,4 (-4,2; 3,5) 0,845	-0,03 (-0,33; 0,27)	

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion **Subgruppen**	**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)**
Serumspiegel der LDH II									0,030**
≤ 2 * ULN	214	86,9 (18,5)	-7,2 (1,0)	241	88,6 (16,2)	-3,5 (1,0)	-3,7 (-6,1; -1,4) 0,002	-0,29 (-0,48; -0,11)	
> 2 * ULN	26	78,7 (24,2)	-7,0 (2,6)	27	79,0 (23,6)	-11,5 (2,7)	4,5 (-2,5; 11,5) 0,211	0,34 (-0,20; 0,88)	
PD-L1 Status I									0,119*
< 1 %	92	86,2 (19,0)	-5,8 (1,5)	96	83,9 (21,5)	-5,8 (1,5)	-0,0 (-3,8; 3,7) 0,983	-0,00 (-0,29; 0,28)	
≥ 1 %	119	86,8 (19,2)	-7,2 (1,3)	152	89,0 (14,2)	-3,3 (1,2)	-3,9 (-7,1; -0,8) 0,014	-0,30 (-0,54; -0,06)	
PD-L1 Status II									0,067*
< 5 %	157	86,4 (19,4)	-6,5 (1,2)	176	86,7 (18,4)	-5,6 (1,1)	-0,9 (-3,7; 1,9) 0,519	-0,07 (-0,29; 0,14)	
≥ 5 %	54	86,8 (18,5)	-6,9 (1,9)	72	88,1 (15,4)	-1,0 (1,6)	-5,9 (-10,5; -1,4) 0,011	-0,45 (-0,81; -0,10)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	**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)**

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Alle Subgruppen zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH I, PD-L1 Status I und PD-L1 Status II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion **Subgruppen**	**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	161	83,8 (20,6)	-8,0 (1,3)	188	86,7 (18,6)	-4,2 (1,2)	-3,9 (-6,7; -1,1) 0,006	-0,29 (-0,50; -0,08)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,009**
M0 / M1a / M1b	70	87,2 (17,7)	-9,0 (1,7)	77	89,4 (15,4)	-0,9 (1,6)	-8,1 (-12,4; -3,9) <0,001	-0,62 (-0,95; -0,29)	
M1c	91	81,2 (22,3)	-7,6 (1,6)	111	84,8 (20,4)	-6,9 (1,4)	-0,7 (-4,4; 3,0) 0,710	-0,05 (-0,33; 0,22)	
Serumspiegel der LDH I									0,031**
≤ ULN	103	88,2 (15,7)	-7,8 (1,5)	119	91,1 (14,1)	-1,5 (1,3)	-6,3 (-9,7; -2,9) <0,001	-0,48 (-0,75; -0,22)	
> ULN	58	76,1 (25,6)	-9,5 (2,0)	67	78,8 (22,8)	-9,5 (1,9)	0,1 (-4,6; 4,7) 0,979	0,00 (-0,35; 0,36)	
Serumspiegel der LDH II									0,140*
≤ 2 * ULN	141	85,2 (19,5)	-7,7 (1,3)	165	88,1 (17,3)	-3,1 (1,2)	-4,6 (-7,5; -1,7) 0,002	-0,35 (-0,58; -0,13)	
> 2 * ULN	20	74,3 (25,8)	-12,4 (3,1)	21	75,6 (25,2)	-14,3 (3,1)	1,9 (-6,3; 10,1) 0,648	0,14 (-0,47; 0,75)	
PD-L1 Status I									0,019**
< 1 %	65	84,5 (20,1)	-6,1 (1,9)	72	84,3 (22,7)	-6,7 (1,7)	0,7 (-3,8; 5,2) 0,770	0,05 (-0,29; 0,39)	
≥ 1 %	76	84,8 (20,4)	-9,1 (1,7)	104	87,4 (15,7)	-2,6 (1,5)	-6,5 (-10,5; -2,5) 0,001	-0,48 (-0,78; -0,18)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	**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)**
PD-L1 Status II									0,029**
< 5 %	109	84,6 (20,6)	-7,1 (1,5)	122	86,1 (19,8)	-5,8 (1,4)	-1,3 (-4,8; 2,2) 0,471	-0,09 (-0,35; 0,16)	
≥ 5 %	32	85,0 (18,8)	-9,7 (2,5)	54	86,3 (16,9)	-0,8 (1,9)	-8,9 (-14,7; -3,0) 0,003	-0,66 (-1,10; -0,21)	
PD-L1 Status III									0,105*
< 10 %	115	84,5 (20,3)	-7,2 (1,5)	134	85,9 (19,3)	-5,0 (1,4)	-2,1 (-5,5; 1,3) 0,222	-0,15 (-0,40; 0,09)	
≥ 10 %	26	85,4 (19,8)	-10,0 (2,8)	42	87,1 (17,7)	-1,8 (2,2)	-8,2 (-14,9; -1,6) 0,014	-0,60 (-1,10; -0,10)	

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Serumspiegel der LDH I, PD-L1 Status I und PD-L1 Status II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppen M0 / M1a / M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), ≤ ULN (Serumspiegel der LDH I) und ≥ 5 % (PD-L1 Status II) zeigten klinisch relevante Ergebnisse zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die übrigen Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), > ULN (Serumspiegel der LDH I), < 1 % und ≥ 1 % (PD-L1 Status I) sowie < 5 % (PD-L1 Status II) zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Serumspiegel der LDH II und PD-L1 Status III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	**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	240	83,9 (24,8)	-11,2 (1,5)	271	84,3 (23,8)	-6,1 (1,4)	-5,1 (-8,5; -1,7) 0,004	-0,26 (-0,43; -0,08)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,013**
M0 / M1a / M1b	109	88,5 (21,7)	-11,6 (2,0)	114	86,7 (23,3)	-1,7 (1,9)	-9,9 (-15,0; -4,8) <0,001	-0,51 (-0,77; -0,24)	
M1c	131	80,0 (26,6)	-11,3 (1,9)	157	82,6 (24,0)	-10,1 (1,7)	-1,2 (-5,8; 3,3) 0,598	-0,06 (-0,29; 0,17)	
Raucher									0,034**
ja	114	84,8 (23,9)	-13,9 (2,0)	115	84,3 (21,9)	-5,3 (1,9)	-8,6 (-13,6; -3,6) <0,001	-0,44 (-0,70; -0,18)	
nein	115	82,8 (25,8)	-7,8 (2,0)	143	84,4 (24,6)	-6,7 (1,8)	-1,1 (-5,9; 3,7) 0,650	-0,06 (-0,30; 0,19)	
Serumspiegel der LDH I									0,089*
≤ ULN	160	87,8 (20,8)	-10,9 (1,7)	174	89,6 (19,5)	-3,7 (1,6)	-7,2 (-11,4; -3,0) <0,001	-0,37 (-0,59; -0,15)	
> ULN	80	76,0 (30,0)	-12,6 (2,4)	94	74,8 (27,9)	-11,7 (2,3)	-0,9 (-6,8; 5,1) 0,772	-0,04 (-0,34; 0,25)	
Serumspiegel der LDH II									0,015**
≤ 2 * ULN	214	85,4 (24,0)	-11,5 (1,5)	241	85,9 (23,3)	-5,1 (1,4)	-6,4 (-10,0; -2,8) <0,001	-0,33 (-0,51; -0,14)	
> 2 * ULN	26	71,8 (28,6)	-10,2 (4,0)	27	71,0 (24,7)	-18,0 (4,1)	7,8 (-3,0; 18,6) 0,155	0,38 (-0,16; 0,93)	

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion **Subgruppen**	**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)**
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,144*
III	15	83,3 (18,9)	-19,0 (5,3)	21	84,1 (26,1)	-4,4 (4,3)	-14,5 (-27,7; -1,4) 0,030	-0,72 (-1,40; -0,04)	
IV	225	83,9 (25,2)	-10,7 (1,5)	250	84,3 (23,6)	-6,3 (1,4)	-4,4 (-8,0; -0,9) 0,014	-0,22 (-0,41; -0,04)	
PD-L1 Status II									0,101*
< 5 %	157	84,1 (25,5)	-10,4 (1,8)	176	84,4 (24,7)	-8,5 (1,6)	-1,9 (-6,1; 2,4) 0,386	-0,09 (-0,31; 0,12)	
≥ 5 %	54	83,3 (25,1)	-10,4 (2,8)	72	82,9 (23,4)	-1,8 (2,4)	-8,6 (-15,5; -1,8) 0,014	-0,44 (-0,80; -0,08)	
PD-L1 Status III									0,183*
< 10 %	172	83,9 (25,3)	-10,5 (1,7)	195	83,6 (25,1)	-7,9 (1,6)	-2,5 (-6,5; 1,5) 0,221	-0,13 (-0,33; 0,08)	
≥ 10 %	39	83,8 (25,8)	-10,1 (3,2)	53	85,2 (21,3)	-1,5 (2,7)	-8,6 (-16,7; -0,6) 0,036	-0,44 (-0,86; -0,02)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	**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)**

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Raucher und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppe M0 / M1a / M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die übrigen Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), ja und nein (Raucher) sowie ≤ 2 * ULN und > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Serumspiegel der LDH I, Stadium der Erkrankung nach AJCC, PD-L1 Status II und PD-L1 Status III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	**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	161	83,2 (24,9)	-13,3 (1,9)	188	83,8 (24,0)	-6,6 (1,7)	-6,7 (-10,9; -2,5) 0,002	-0,33 (-0,55; -0,12)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,008**
M0 / M1a / M1b	70	88,1 (21,6)	-14,5 (2,6)	77	87,0 (21,1)	-1,4 (2,4)	-13,2 (-19,5; -6,8) <0,001	-0,67 (-1,00; -0,34)	
M1c	91	79,5 (26,7)	-12,8 (2,3)	111	81,5 (25,8)	-11,0 (2,1)	-1,8 (-7,3; 3,7) 0,526	-0,09 (-0,37; 0,19)	
Serumspiegel der LDH I									0,038**
≤ ULN	103	87,7 (20,5)	-12,6 (2,2)	119	89,4 (19,7)	-2,9 (2,0)	-9,7 (-14,9; -4,6) <0,001	-0,50 (-0,77; -0,23)	
> ULN	58	75,3 (29,8)	-15,6 (2,9)	67	73,9 (27,9)	-15,1 (2,8)	-0,5 (-7,5; 6,5) 0,889	-0,02 (-0,38; 0,33)	
Serumspiegel der LDH II									0,055*
≤ 2 * ULN	141	84,5 (24,0)	-12,6 (1,9)	165	85,2 (23,6)	-5,0 (1,8)	-7,7 (-12,0; -3,3) <0,001	-0,39 (-0,62; -0,17)	
> 2 * ULN	20	74,2 (29,4)	-19,9 (4,6)	21	73,0 (25,5)	-25,0 (4,7)	5,1 (-7,2; 17,4) 0,414	0,25 (-0,36; 0,86)	
PD-L1 Status I									0,084*
< 1 %	65	84,4 (26,2)	-11,7 (2,7)	72	80,8 (27,8)	-10,2 (2,6)	-1,5 (-8,2; 5,2) 0,653	-0,08 (-0,41; 0,26)	
≥ 1 %	76	83,1 (24,4)	-14,0 (2,5)	104	84,9 (22,0)	-4,6 (2,1)	-9,4 (-15,3; -3,5) 0,002	-0,47 (-0,77; -0,17)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	**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)**
PD-L1 Status II									0,128*
< 5 %	109	83,2 (26,0)	-12,3 (2,2)	122	83,6 (24,8)	-8,5 (2,0)	-3,9 (-9,0; 1,3) 0,142	-0,19 (-0,45; 0,07)	
≥ 5 %	32	85,4 (22,3)	-14,8 (3,7)	54	82,4 (24,1)	-3,1 (2,8)	-11,7 (-20,4; -3,0) 0,008	-0,58 (-1,03; -0,14)	
PD-L1 Status III									0,060*
< 10 %	115	83,2 (25,7)	-12,0 (2,1)	134	83,0 (25,4)	-8,1 (2,0)	-3,8 (-8,8; 1,1) 0,130	-0,19 (-0,44; 0,06)	
≥ 10 %	26	85,9 (22,9)	-16,8 (4,0)	42	84,1 (21,8)	-2,5 (3,2)	-14,3 (-24,0; -4,6) 0,004	-0,71 (-1,22; -0,21)	

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF und Serumspiegel der LDH I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppen M0 / M1a / M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) und ≤ ULN (Serumspiegel der LDH I) zeigten klinisch relevante Ergebnisse zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) und > ULN (Serumspiegel der LDH I) zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Serumspiegel der LDH II, PD-L1 Status I, PD-L1 Status II und PD-L1 Status III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	**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	240	75,9 (18,7)	2,1 (1,0)	271	78,7 (18,1)	4,4 (0,9)	-2,3 (-4,4; -0,2) 0,033	-0,19 (-0,36; -0,01)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,011**
M0 / M1a / M1b	109	77,8 (18,5)	1,0 (1,3)	114	78,1 (19,6)	6,3 (1,2)	-5,3 (-8,5; -2,2) <0,001	-0,44 (-0,71; -0,18)	
M1c	131	74,4 (18,8)	2,9 (1,2)	157	79,2 (17,0)	2,8 (1,1)	0,1 (-2,7; 3,0) 0,920	0,01 (-0,22; 0,24)	
Altersgruppe I									0,040**
< 65 Jahre	139	76,1 (18,6)	2,4 (1,2)	169	78,6 (16,2)	3,0 (1,1)	-0,6 (-3,3; 2,1) 0,672	-0,05 (-0,27; 0,18)	
≥ 65 Jahre	101	75,7 (18,9)	1,7 (1,3)	102	79,0 (21,1)	6,7 (1,3)	-5,1 (-8,4; -1,7) 0,003	-0,42 (-0,70; -0,14)	
Altersgruppe II									0,113*
< 65 Jahre	139	76,1 (18,6)	2,4 (1,2)	169	78,6 (16,2)	3,0 (1,1)	-0,6 (-3,3; 2,1) 0,673	-0,05 (-0,27; 0,18)	
≥ 65 - < 75 Jahre	74	73,8 (20,3)	1,7 (1,5)	70	78,9 (20,4)	6,3 (1,5)	-4,6 (-8,5; -0,6) 0,025	-0,37 (-0,70; -0,04)	
≥ 75 Jahre	27	81,2 (13,4)	1,4 (2,5)	32	79,2 (22,8)	7,7 (2,2)	-6,3 (-12,6; -0,1) 0,048	-0,51 (-1,03; 0,01)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	**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)**
ECOG Performance Status									0,011**
0	184	77,7 (18,7)	3,0 (1,0)	209	80,2 (16,7)	3,8 (1,0)	-0,8 (-3,2; 1,5) 0,488	-0,07 (-0,27; 0,13)	
1	56	70,1 (17,5)	-0,7 (1,8)	62	73,7 (21,7)	6,6 (1,6)	-7,3 (-11,7; -2,9) 0,001	-0,60 (-0,96; -0,23)	
Serumspiegel der LDH II									0,110*
≤ 2 * ULN	214	76,2 (18,6)	2,0 (1,0)	241	78,8 (18,3)	4,8 (0,9)	-2,9 (-5,1; -0,6) 0,012	-0,24 (-0,42; -0,05)	
> 2 * ULN	26	73,4 (19,7)	2,6 (2,5)	27	78,4 (16,4)	-0,3 (2,6)	3,0 (-3,8; 9,8) 0,393	0,23 (-0,31; 0,77)	

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Altersgruppe I und ECOG Performance Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppe 1 (ECOG Performance Status) zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die übrigen Subgruppen M0 / M1a / M1b und M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre (Altersgruppe I) sowie 0 (ECOG Performance Status) zeigten konsistent zur Gesamtpopualation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe II und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen für Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	**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	161	74,6 (19,1)	1,6 (1,2)	188	79,3 (18,1)	4,5 (1,1)	-2,9 (-5,6; -0,2) 0,034	-0,23 (-0,44; -0,02)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,119*
M0 / M1a / M1b	70	75,4 (18,6)	1,0 (1,7)	77	78,4 (19,3)	6,4 (1,5)	-5,3 (-9,4; -1,3) 0,010	-0,42 (-0,75; -0,10)	
M1c	91	74,1 (19,6)	1,9 (1,5)	111	80,0 (17,3)	2,9 (1,4)	-1,1 (-4,6; 2,5) 0,562	-0,08 (-0,36; 0,20)	
Altersgruppe I									0,052*
< 65 Jahre	79	73,8 (18,5)	2,2 (1,6)	105	78,3 (16,7)	2,8 (1,4)	-0,5 (-4,2; 3,2) 0,790	-0,04 (-0,33; 0,25)	
≥ 65 Jahre	82	75,4 (19,8)	0,9 (1,6)	83	80,7 (19,8)	6,8 (1,5)	-5,8 (-9,7; -1,9) 0,003	-0,45 (-0,76; -0,15)	
Altersgruppe II									0,143*
< 65 Jahre	79	73,8 (18,5)	2,2 (1,6)	105	78,3 (16,7)	2,8 (1,4)	-0,5 (-4,2; 3,2) 0,787	-0,04 (-0,33; 0,25)	
≥ 65 - < 75 Jahre	57	72,7 (21,4)	0,5 (1,8)	57	79,7 (19,2)	6,8 (1,8)	-6,3 (-11,0; -1,6) 0,009	-0,49 (-0,86; -0,12)	
≥ 75 Jahre	25	81,7 (13,8)	2,0 (2,7)	26	83,0 (21,1)	6,7 (2,5)	-4,7 (-11,7; 2,3) 0,187	-0,36 (-0,92; 0,19)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	**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)**

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Altersgruppe I und Altersgruppe II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen für Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	**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	240	90,6 (15,0)	-5,0 (0,9)	271	91,9 (13,8)	-3,5 (0,9)	-1,5 (-3,4; 0,4) 0,126	-0,14 (-0,31; 0,04)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,096*
M0 / M1a / M1b	109	91,0 (15,3)	-5,4 (1,2)	114	92,5 (13,1)	-2,1 (1,1)	-3,3 (-6,2; -0,4) 0,024	-0,30 (-0,56; -0,04)	
M1c	131	90,2 (14,7)	-4,8 (1,1)	157	91,5 (14,3)	-4,8 (1,0)	-0,0 (-2,6; 2,6) 0,983	-0,00 (-0,23; 0,23)	
Altersgruppe I									0,156*
< 65 Jahre	139	92,3 (13,9)	-4,7 (1,1)	169	93,7 (10,9)	-4,3 (1,0)	-0,4 (-2,9; 2,1) 0,762	-0,03 (-0,26; 0,19)	
≥ 65 Jahre	101	88,1 (16,0)	-5,6 (1,2)	102	89,1 (17,3)	-2,4 (1,2)	-3,2 (-6,3; -0,2) 0,038	-0,29 (-0,57; -0,01)	
Serumspiegel der LDH II									0,162*
≤ 2 * ULN	214	90,7 (14,6)	-4,8 (0,9)	241	92,3 (13,9)	-3,0 (0,9)	-1,8 (-3,8; 0,2) 0,085	-0,16 (-0,35; 0,02)	
> 2 * ULN	26	89,1 (18,2)	-7,8 (2,3)	27	90,1 (13,3)	-10,6 (2,4)	2,9 (-3,3; 9,0) 0,365	0,25 (-0,30; 0,79)	
PD-L1 Status II									0,175*
< 5 %	157	91,2 (13,2)	-5,1 (1,1)	176	91,3 (14,9)	-5,0 (1,0)	-0,2 (-2,5; 2,2) 0,894	-0,01 (-0,23; 0,20)	
≥ 5 %	54	92,3 (16,7)	-6,3 (1,6)	72	94,2 (10,9)	-3,0 (1,4)	-3,3 (-7,1; 0,6) 0,093	-0,30 (-0,65; 0,05)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	**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)**

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Altersgruppe I, Serumspiegel der LDH II und PD-L1 Status II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen für Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	**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	161	89,4 (15,2)	-5,4 (1,1)	188	91,6 (14,1)	-3,4 (1,0)	-2,0 (-4,3; 0,3) 0,095	-0,18 (-0,39; 0,03)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,135*
M0 / M1a / M1b	70	89,8 (14,8)	-6,1 (1,5)	77	92,6 (12,5)	-2,1 (1,4)	-4,0 (-7,4; -0,5) 0,026	-0,37 (-0,69; -0,04)	
M1c	91	89,2 (15,6)	-5,0 (1,3)	111	90,8 (15,0)	-4,5 (1,2)	-0,4 (-3,5; 2,6) 0,776	-0,04 (-0,32; 0,24)	
Altersgruppe I									0,119*
< 65 Jahre	79	90,7 (15,5)	-4,7 (1,4)	105	92,2 (11,8)	-4,4 (1,2)	-0,3 (-3,4; 2,9) 0,873	-0,02 (-0,32; 0,27)	
≥ 65 Jahre	82	88,2 (14,9)	-6,0 (1,4)	83	90,8 (16,5)	-2,1 (1,3)	-3,9 (-7,2; -0,6) 0,021	-0,36 (-0,66; -0,05)	
PD-L1 Status I									0,109*
< 1 %	65	90,3 (13,1)	-4,4 (1,5)	72	88,9 (17,2)	-4,7 (1,5)	0,2 (-3,4; 3,9) 0,903	0,02 (-0,31; 0,36)	
≥ 1 %	76	91,2 (14,5)	-7,2 (1,4)	104	93,4 (11,2)	-3,5 (1,2)	-3,7 (-6,9; -0,5) 0,022	-0,34 (-0,64; -0,05)	
PD-L1 Status II									0,117*
< 5 %	109	90,2 (13,6)	-5,5 (1,3)	122	90,6 (15,0)	-4,7 (1,2)	-0,8 (-3,6; 2,0) 0,585	-0,07 (-0,33; 0,19)	
≥ 5 %	32	92,7 (14,6)	-7,5 (2,1)	54	93,8 (11,8)	-2,4 (1,6)	-5,1 (-9,8; -0,5) 0,031	-0,48 (-0,92; -0,03)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	**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)**

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Altersgruppe I, PD-L1 Status I und PD-L1 Status II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	**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	240	84,0 (22,4)	-5,6 (1,2)	271	84,3 (21,9)	-2,1 (1,2)	-3,5 (-6,4; -0,7) 0,015	-0,22 (-0,39; -0,04)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,025**
M0 / M1a / M1b	109	89,8 (17,6)	-5,8 (1,7)	114	87,3 (19,7)	1,3 (1,6)	-7,2 (-11,4; -2,9) <0,001	-0,44 (-0,71; -0,18)	
M1c	131	79,1 (24,8)	-5,4 (1,6)	157	82,1 (23,2)	-4,7 (1,4)	-0,6 (-4,4; 3,1) 0,738	-0,04 (-0,27; 0,19)	
Geschlecht									0,188*
männlich	158	84,5 (20,0)	-3,9 (1,4)	175	85,7 (22,2)	-1,6 (1,3)	-2,2 (-5,7; 1,3) 0,209	-0,14 (-0,35; 0,08)	
weiblich	82	82,9 (26,4)	-8,7 (1,9)	96	81,6 (21,1)	-2,4 (1,8)	-6,2 (-11,1; -1,4) 0,012	-0,38 (-0,68; -0,08)	
Ethnie I									0,150*
weiß	237	84,2 (22,0)	-5,7 (1,2)	265	84,2 (22,1)	-1,8 (1,1)	-3,9 (-6,7; -1,0) 0,008	-0,24 (-0,41; -0,06)	
afroamerikanisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	1	100,0 (N.A.)	2,6 (16,2)	1	100,0 (N.A.)	-3,5 (15,8)	6,2 (-38,3; 50,6) 0,786	1,54 (-1,62; 4,69)	
andere	2	41,7 (35,4)	16,4 (11,6)	5	86,7 (13,9)	-5,7 (7,1)	22,1 (-4,5; 48,7) 0,104	1,15 (-0,60; 2,89)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	**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)**
Ethnie II									0,069*
weiß	237	84,2 (22,0)	-5,7 (1,2)	265	84,2 (22,1)	-1,8 (1,1)	-3,9 (-6,7; -1,0) 0,008	-0,24 (-0,41; -0,06)	
andere	3	61,1 (41,9)	11,7 (9,4)	6	88,9 (13,6)	-5,3 (6,5)	17,0 (-5,3; 39,4) 0,135	0,94 (-0,51; 2,39)	
Region									0,061*
USA	50	86,3 (21,2)	-8,2 (2,4)	55	84,2 (26,5)	-3,5 (2,2)	-4,7 (-10,9; 1,5) 0,134	-0,29 (-0,68; 0,09)	
Europäische Union	128	84,6 (23,7)	-5,6 (1,6)	145	85,5 (19,5)	-2,0 (1,5)	-3,6 (-7,5; 0,2) 0,066	-0,22 (-0,46; 0,02)	
Australien	35	77,6 (20,2)	-5,1 (2,8)	35	76,2 (26,3)	4,5 (2,7)	-9,6 (-17,1; -2,1) 0,012	-0,59 (-1,07; -0,11)	
Rest der Welt	27	84,6 (20,1)	0,1 (3,2)	36	87,0 (17,4)	-5,3 (2,7)	5,4 (-2,7; 13,5) 0,189	0,33 (-0,17; 0,83)	
PD-L1 Status I									0,016**
< 1 %	92	84,6 (23,2)	-4,4 (1,9)	96	82,1 (23,0)	-6,2 (1,8)	1,8 (-3,0; 6,5) 0,468	0,11 (-0,18; 0,39)	
≥ 1 %	119	83,9 (21,8)	-5,5 (1,6)	152	84,5 (22,0)	0,3 (1,4)	-5,8 (-9,8; -1,9) 0,004	-0,36 (-0,60; -0,11)	
PD-L1 Status II									0,003**
< 5 %	157	83,4 (22,9)	-4,6 (1,5)	176	83,6 (21,8)	-4,6 (1,4)	0,0 (-3,5; 3,5) 0,991	0,00 (-0,21; 0,22)	
≥ 5 %	54	86,4 (20,7)	-6,2 (2,3)	72	83,6 (23,8)	3,9 (2,0)	-10,0 (-15,8; -4,3) <0,001	-0,62 (-0,98; -0,25)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	**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)**
PD-L1 Status III									0,007**
< 10 %	172	83,6 (23,0)	-4,8 (1,4)	195	83,2 (21,5)	-4,1 (1,3)	-0,7 (-4,0; 2,7) 0,698	-0,04 (-0,25; 0,16)	
≥ 10 %	39	86,8 (19,6)	-6,1 (2,7)	53	84,9 (25,4)	5,0 (2,3)	-11,0 (-17,8; -4,3) 0,001	-0,68 (-1,10; -0,25)	

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF Status, PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, PD-L1 Status I, PD-L1 Status II und PD-L1 Status III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppen ≥ 5 % (PD-L1 Status II) und ≥ 10 % (PD-L1 Status III) zeigten klinisch relevante Ergebnisse zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die übrigen Subgruppen M0 / M1a / M1b und M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), < 1 % und ≥ 1 %

(PD-L1 Status I), < 5 % (PD-L1 Status II) und < 10 % (PD-L1 Status III) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

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

Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen für Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	**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	161	82,9 (22,7)	-5,4 (1,5)	188	84,0 (22,7)	-1,7 (1,4)	-3,7 (-7,2; -0,2) 0,039	-0,22 (-0,43; -0,01)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,060*
M0 / M1a / M1b	70	88,6 (17,6)	-6,0 (2,1)	77	87,7 (19,6)	1,6 (2,0)	-7,5 (-12,9; -2,2) 0,005	-0,46 (-0,78; -0,13)	
M1c	91	78,6 (25,1)	-5,2 (1,9)	111	81,5 (24,4)	-4,4 (1,7)	-0,8 (-5,4; 3,9) 0,741	-0,05 (-0,32; 0,23)	
Ethnie I									0,100*
weiß	159	83,4 (22,1)	-5,6 (1,5)	183	83,8 (22,9)	-1,6 (1,4)	-4,0 (-7,6; -0,5) 0,026	-0,24 (-0,45; -0,03)	
afroamerikanisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	**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)**
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	100,0 (N.A.)	-3,4 (16,1)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	2	41,7 (35,4)	16,9 (11,9)	4	91,7 (9,6)	-2,9 (8,1)	19,8 (-8,3; 47,9) 0,168	0,96 (-0,83; 2,74)	
Ethnie II									0,088*
weiß	159	83,4 (22,1)	-5,6 (1,5)	183	83,8 (22,9)	-1,6 (1,4)	-4,0 (-7,5; -0,5) 0,026	-0,24 (-0,45; -0,03)	
andere	2	41,7 (35,4)	16,9 (11,9)	5	93,3 (9,1)	-3,0 (7,2)	19,9 (-7,3; 47,1) 0,152	1,01 (-0,71; 2,73)	
Region									0,055*
USA	33	85,9 (21,3)	-8,3 (3,0)	45	85,9 (26,6)	-1,8 (2,5)	-6,5 (-13,9; 0,8) 0,082	-0,40 (-0,85; 0,06)	
Europäische Union	84	83,5 (24,2)	-5,7 (2,0)	90	85,2 (19,7)	-3,4 (1,9)	-2,3 (-7,2; 2,6) 0,355	-0,14 (-0,44; 0,16)	
Australien	26	75,0 (21,2)	-3,8 (3,3)	28	75,0 (27,0)	7,9 (3,1)	-11,7 (-20,4; -3,0) 0,008	-0,71 (-1,26; -0,16)	
Rest der Welt	18	86,1 (18,3)	-0,2 (4,0)	25	86,7 (18,6)	-6,0 (3,3)	5,9 (-4,2; 15,9) 0,252	0,35 (-0,26; 0,96)	
PD-L1 Status I									0,023**
< 1 %	65	83,1 (22,9)	-5,3 (2,3)	72	82,9 (23,9)	-7,5 (2,1)	2,2 (-3,5; 7,9) 0,455	0,13 (-0,21; 0,46)	
≥ 1 %	76	83,6 (22,5)	-5,7 (2,1)	104	84,6 (22,5)	0,9 (1,8)	-6,6 (-11,6; -1,6) 0,009	-0,39 (-0,69; -0,09)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion **Subgruppen**	**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)**
PD-L1 Status II									0,037**
< 5 %	109	82,1 (23,2)	-5,2 (1,8)	122	83,9 (22,5)	-4,9 (1,7)	-0,3 (-4,7; 4,1) 0,894	-0,02 (-0,28; 0,24)	
≥ 5 %	32	87,5 (20,3)	-6,5 (3,1)	54	84,0 (24,4)	3,0 (2,4)	-9,5 (-16,9; -2,1) 0,012	-0,56 (-1,00; -0,11)	
PD-L1 Status III									0,020**
< 10 %	115	82,5 (23,3)	-5,0 (1,8)	134	83,6 (22,3)	-4,5 (1,6)	-0,5 (-4,7; 3,7) 0,814	-0,03 (-0,28; 0,22)	
≥ 10 %	26	87,2 (19,0)	-7,4 (3,4)	42	84,9 (25,5)	4,2 (2,7)	-11,6 (-19,8; -3,3) 0,006	-0,68 (-1,18; -0,18)	

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn 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 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte zwischen ≥ 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 soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1 Status I, PD-L1 Status II und PD-L1 Status III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Alle Subgruppen zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Ethnie I, Ethnie II und Region ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte Verträglichkeit – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation)

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Verträglichkeit – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung**			
Subgruppe	**Jegliches UE**	**UE Grad 3-4**	**SUE**	**Therapieabbruch wegen UE**
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,3559	0,3676	0,1929*	0,0619*
BRAF Status lt.CRF	0,4657	0,1881*	0,0734*	0,4651
Altersgruppe I	0,9005	0,6242	0,2711	0,0015**
Altersgruppe II	0,9923	0,6472	0,5794	0,0068**
Geschlecht	0,2758	0,4890	0,2179	0,9761
Ethnie I	0,9814	0,7776	0,5546	0,9996
Ethnie II	0,5777	0,7701	0,8039	0,9768
Region	0,1490*	0,6584	0,8468	0,7929
ECOG Performance Status	0,9337	0,5606	0,3281	0,3953
Hirnmetastasen	0,0186**	0,8637	0,5729	0,7935
Raucher	0,0267**	0,9459	0,5972	0,5140
Serumspiegel der LDH I	0,0208**	0,0433**	0,3551	0,4137
Serumspiegel der LDH II	0,0355**	<0,0001**	0,0368**	0,0138**
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,7971	0,0596*	0,2507	0,4383
PD-L1 Status I	0,9805	0,3424	0,4765	0,6171
PD-L1 Status II	0,6934	0,2768	0,1037*	0,1668*
PD-L1 Status III	0,9740	0,4177	0,7590	0,2419

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Verträglichkeit – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung**			
Subgruppe	**Jegliches UE**	**UE Grad 3-4**	**SUE**	**Therapieabbruch wegen UE**
AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis (1) p-Werte zwischen ≥ 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).				

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Interaktionstests für Endpunkte Verträglichkeit – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Verträglichkeit – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung**			
Subgruppe	**Jegliches UE**	**UE Grad 3-4**	**SUE**	**Therapieabbruch wegen UE**
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,7748	0,1297*	0,0567*	0,0511*
Altersgruppe I	0,6779	0,1912*	0,1278*	0,0006**
Altersgruppe II	0,8962	0,2379	0,3132	0,0027**
Geschlecht	0,7574	0,5505	0,1647*	0,3823
Ethnie I	0,7787	0,6993	0,9484	0,9840
Ethnie II	0,8516	0,8447	0,8296	0,9817
Region	0,5203	0,4496	0,6452	>0,9999
ECOG Performance Status	0,7412	0,7240	0,1960*	0,5296
Hirnmetastasen	0,0447**	0,3085	0,6486	0,9835
Raucher	0,1597*	0,1736*	0,7091	0,9550
Serumspiegel der LDH I	0,0489**	0,0696*	0,2549	0,1151*

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Verträglichkeit – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung**			
Subgruppe	**Jegliches UE**	**UE Grad 3-4**	**SUE**	**Therapieabbruch wegen UE**
Serumspiegel der LDH II	0,0997*	0,0004**	0,1268*	0,0327**
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,5342	0,1616*	0,2117	0,3631
PD-L1 Status I	0,6231	0,2575	0,8046	0,8981
PD-L1 Status II	0,9929	0,2901	0,4811	0,4831
PD-L1 Status III	0,9922	0,5030	0,9563	0,5966

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) p-Werte zwischen ≥ 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).

Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen für Endpunkt Jegliches UE aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
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]**
Alle Patienten	313	311 (99,4)	0,23 (0,16; 0,26)	313	309 (98,7)	0,30 (0,23; 0,43)	1,381 (1,176; 1,622) <0,0001	
Region								0,1490*
USA	63	63 (100,0)	0,13 (0,10; 0,36)	66	66 (100,0)	0,36 (0,16; 0,49)	1,313 (0,924; 1,867) 0,1262	
Europäische Union	177	175 (98,9)	0,26 (0,20; 0,30)	170	166 (97,6)	0,36 (0,26; 0,46)	1,474 (1,183; 1,836) 0,0004	
Australien	40	40 (100,0)	0,16 (0,10; 0,23)	38	38 (100,0)	0,26 (0,13; 0,46)	1,985 (1,214; 3,247) 0,0044	
Rest der Welt	33	33 (100,0)	0,20 (0,03; 0,49)	39	39 (100,0)	0,20 (0,10; 0,36)	0,910 (0,566; 1,463) 0,6035	
Hirnmetastasen								0,0186**
ja	10	10 (100,0)	0,26 (0,03; 0,33)	7	7 (100,0)	0,10 (0,03; 0,16)	0,277 (0,085; 0,899) 0,0266	
nein	303	301 (99,3)	0,23 (0,16; 0,26)	306	302 (98,7)	0,33 (0,26; 0,43)	1,401 (1,191; 1,649) <0,0001	
Raucher								0,0267**
ja	137	136 (99,3)	0,20 (0,13; 0,23)	132	129 (97,7)	0,36 (0,23; 0,46)	1,768 (1,367; 2,287) <0,0001	
nein	161	160 (99,4)	0,23 (0,16; 0,33)	168	167 (99,4)	0,26 (0,20; 0,39)	1,190 (0,956; 1,482) 0,1173	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
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)**
Serumspiegel der LDH I								0,0208**
≤ ULN	199	199 (100,0)	0,23 (0,13; 0,30)	197	196 (99,5)	0,39 (0,26; 0,49)	1,603 (1,307; 1,966) <0,0001	
> ULN	114	112 (98,2)	0,21 (0,16; 0,26)	112	109 (97,3)	0,23 (0,13; 0,33)	1,067 (0,818; 1,391) 0,5929	
Serumspiegel der LDH II								0,0355**
≤ 2 * ULN	276	275 (99,6)	0,23 (0,16; 0,26)	272	270 (99,3)	0,34 (0,26; 0,46)	1,476 (1,242; 1,754) <0,0001	
> 2 * ULN	37	36 (97,3)	0,20 (0,10; 0,36)	37	35 (94,6)	0,20 (0,07; 0,30)	0,866 (0,539; 1,393) 0,5910	

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

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

HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(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 ≥ 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 Jegliches UE – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH I und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppen ja (Raucher), ≤ ULN (Serumspiegel der LDH I) und ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) waren konsistent zur Gesamtpopulation. Die Subgruppen nein (Raucher), > ULN (Serumspiegel der LDH I) und > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten statistisch nicht signifikante Effekte.

Für das Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen war die Subgruppe ja sehr klein (≤ 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen). Folglich ist die Interaktion nicht adäquat interpretierbar. Daher wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die Subgruppenanalyse nach Region ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen für Endpunkt Jegliches UE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
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]**
Alle Patienten	212	210 (99,1)	0,23 (0,16; 0,30)	215	212 (98,6)	0,36 (0,26; 0,46)	1,431 (1,177; 1,741) 0,0003	
Hirnmetastasen								0,0447**
ja	8	8 (100,0)	0,18 (0,03; 0,56)	5	5 (100,0)	0,10 (0,03; 0,26)	0,384 (0,108; 1,369) 0,1490	
nein	204	202 (99,0)	0,23 (0,16; 0,30)	210	207 (98,6)	0,39 (0,26; 0,46)	1,452 (1,190; 1,772) 0,0002	
Raucher								0,1597*
ja	87	86 (98,9)	0,23 (0,13; 0,26)	91	89 (97,8)	0,46 (0,30; 0,53)	1,793 (1,305; 2,464) 0,0002	
nein	112	111 (99,1)	0,21 (0,16; 0,33)	113	112 (99,1)	0,26 (0,16; 0,46)	1,281 (0,980; 1,674) 0,0674	
Serumspiegel der LDH I								0,0489**
≤ ULN	130	130 (100,0)	0,23 (0,13; 0,33)	133	132 (99,2)	0,46 (0,30; 0,53)	1,662 (1,293; 2,137) <0,0001	
> ULN	82	80 (97,6)	0,23 (0,20; 0,33)	79	77 (97,5)	0,23 (0,10; 0,36)	1,085 (0,789; 1,490) 0,5804	
Serumspiegel der LDH II								0,0997*
≤ 2 * ULN	184	183 (99,5)	0,23 (0,16; 0,30)	184	182 (98,9)	0,43 (0,26; 0,49)	1,515 (1,226; 1,872) <0,0001	
> 2 * ULN	28	27 (96,4)	0,23 (0,10; 0,36)	28	27 (96,4)	0,13 (0,07; 0,30)	0,898 (0,522; 1,546) 0,7494	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
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)**
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des malignen Melanoms repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen. HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN (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 ≥ 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 Jegliches UE – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Hirnmetastasen und Serumspiegel der LDH I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppe ≤ ULN (Serumspiegel der LDH I) war konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation und die Subgruppe > ULN (Serumspiegel der LDH I) zeigte einen statistisch nicht signifikanten Effekt.

Für das Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen war die Subgruppe ja sehr klein (< 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen). Folglich ist die Interaktion nicht adäquat interpretierbar. Daher wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die Subgruppenanalysen nach Raucher und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
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]**
Alle Patienten	313	250 (79,9)	2,07 (1,74; 2,46)	313	176 (56,2)	10,61 (7,82; 14,36)	2,232 (1,836; 2,712) <0,0001	
BRAF Status lt. CRF								0,1881*
BRAF-Mutation positiv	102	83 (81,4)	2,20 (1,87; 2,73)	96	57 (59,4)	10,58 (4,90; 14,09)	1,856 (1,322; 2,607) 0,0003	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	211	167 (79,1)	1,94 (1,61; 2,43)	217	119 (54,8)	10,81 (7,49; 17,97)	2,429 (1,913; 3,083) <0,0001	
Serumspiegel der LDH I								0,0433**
≤ ULN	199	156 (78,4)	2,50 (1,94; 2,79)	197	95 (48,2)	18,27 (11,07; 30,19)	2,707 (2,092; 3,503) <0,0001	
> ULN	114	94 (82,5)	1,64 (1,35; 2,07)	112	77 (68,8)	4,76 (3,25; 8,51)	1,725 (1,273; 2,339) 0,0004	
Serumspiegel der LDH II								<0,0001**
≤ 2 * ULN	276	222 (80,4)	2,10 (1,74; 2,53)	272	143 (52,6)	14,09 (9,79; 19,81)	2,596 (2,098; 3,212) <0,0001	
> 2 * ULN	37	28 (75,7)	1,87 (1,08; 4,70)	37	29 (78,4)	2,33 (1,48; 3,42)	0,832 (0,489; 1,414) 0,4956	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
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)**
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,0596*
III	16	15 (93,8)	1,89 (1,35; 2,63)	25	10 (40,0)	N.A. (4,70; N.A.)	5,399 (2,202; 13,238) <0,0001	
IV	297	235 (79,1)	2,10 (1,74; 2,53)	288	166 (57,6)	9,79 (7,49; 13,08)	2,117 (1,732; 2,587) <0,0001	

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

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

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(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 ≥ 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 UE Grad 3-4 – Gesamtpopulation

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

Die Subgruppen ≤ ULN und > ULN (Serumspiegel der LDH I) sowie ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) waren konsistent zur Gesamtpopulation. Die Subgruppe > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigte einen statistisch nicht signifikanten Effekt.

Für die Subgruppenanalysen nach BRAF Status lt. CRF und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
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]**
Alle Patienten	212	167 (78,8)	1,97 (1,64; 2,50)	215	119 (55,3)	10,61 (7,43; 17,94)	2,355 (1,855; 2,989) <0,0001	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF								0,1297*
M0 / M1a / M1b	86	71 (82,6)	1,92 (1,48; 2,50)	89	45 (50,6)	18,27 (8,77; 30,29)	2,930 (2,003; 4,285) <0,0001	
M1c	126	96 (76,2)	2,07 (1,54; 2,83)	126	74 (58,7)	7,82 (5,62; 13,04)	2,005 (1,476; 2,724) <0,0001	
Altersgruppe I								0,1912*
< 65 Jahre	112	88 (78,6)	1,64 (1,35; 2,50)	119	62 (52,1)	17,84 (8,02; 23,39)	2,610 (1,876; 3,633) <0,0001	
≥ 65 Jahre	100	79 (79,0)	2,30 (1,74; 2,79)	96	57 (59,4)	7,49 (5,19; 13,83)	2,053 (1,455; 2,897) <0,0001	

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
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]**
Raucher								0,1736*
ja	87	71 (81,6)	2,23 (1,74; 2,89)	91	58 (63,7)	6,47 (5,06; 13,04)	2,004 (1,412; 2,842) <0,0001	
nein	112	87 (77,7)	1,77 (1,41; 2,50)	113	58 (51,3)	17,84 (7,82; 24,34)	2,473 (1,763; 3,468) <0,0001	
Serumspiegel der LDH I								0,0696*
≤ ULN	130	101 (77,7)	2,53 (1,91; 2,89)	133	63 (47,4)	20,50 (10,61; N.A.)	2,966 (2,156; 4,081) <0,0001	
> ULN	82	66 (80,5)	1,45 (1,08; 1,91)	79	53 (67,1)	5,62 (2,99; 8,51)	1,740 (1,207; 2,509) 0,0027	
Serumspiegel der LDH II								0,0004**
≤ 2 * ULN	184	146 (79,3)	2,07 (1,64; 2,56)	184	94 (51,1)	16,76 (9,69; 22,18)	2,820 (2,166; 3,671) <0,0001	
> 2 * ULN	28	21 (75,0)	1,54 (1,05; 3,65)	28	22 (78,6)	1,54 (1,38; 5,06)	0,910 (0,497; 1,666) 0,7675	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,1616*
III	9	9 (100,0)	1,77 (1,18; 3,68)	21	10 (47,6)	23,39 (3,06; N.A.)	4,904 (1,793; 13,411) 0,0008	
IV	203	158 (77,8)	2,00 (1,64; 2,56)	194	109 (56,2)	9,69 (6,70; 17,31)	2,250 (1,757; 2,880) <0,0001	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
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)**

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

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

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Case Report Form; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(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 ≥ 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 UE Grad 3-4 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalyse nach Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppe ≤ 2 * ULN war konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation und die Subgruppe > 2 * ULN zeigte einen statistisch nicht signifikanten Effekt.

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Altersgruppe I, Raucher, Serumspiegel der LDH I und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
SUE 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)]**
Alle Patienten	313	232 (74,1)	2,23 (1,87; 2,73)	313	137 (43,8)	19,81 (14,26; 26,41)	2,672 (2,159; 3,308) <0,0001	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF								0,1929*
M0 / M1a / M1b	129	97 (75,2)	2,17 (1,87; 2,79)	130	52 (40,0)	23,39 (17,94; N.A.)	3,246 (2,306; 4,568) <0,0001	
M1c	184	135 (73,4)	2,30 (1,64; 2,83)	183	85 (46,4)	14,26 (10,25; 25,79)	2,348 (1,786; 3,087) <0,0001	
BRAF Status lt. CRF								0,0734*
BRAF-Mutation positiv	102	74 (72,5)	2,78 (1,87; 3,61)	96	47 (49,0)	13,08 (9,00; 22,80)	2,092 (1,448; 3,022) <0,0001	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	211	158 (74,9)	2,07 (1,74; 2,56)	217	90 (41,5)	22,18 (16,76; N.A.)	3,010 (2,314; 3,915) <0,0001	
Serumspiegel der LDH II								0,0368**
≤ 2 * ULN	276	203 (73,6)	2,43 (1,94; 2,79)	272	113 (41,5)	22,80 (17,77; N.A.)	2,925 (2,318; 3,691) <0,0001	
> 2 * ULN	37	29 (78,4)	1,77 (0,85; 2,63)	37	21 (56,8)	5,06 (1,54; 9,07)	1,561 (0,887; 2,748) 0,1190	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
SUE 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)**
PD-L1 Status II								0,1037*
< 5 %	209	149 (71,3)	2,37 (1,87; 2,79)	206	90 (43,7)	18,66 (12,29; 28,12)	2,458 (1,888; 3,201) <0,0001	
≥ 5 %	68	57 (83,8)	1,87 (1,61; 2,63)	80	34 (42,5)	22,80 (14,09; N.A.)	4,295 (2,750; 6,706) <0,0001	

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

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

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(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 ≥ 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 SUE – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalyse nach Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppe ≤ 2 * ULN war konsistent zur Gesamtpopulation und die Subgruppe > 2 * ULN zeigte einen statistisch nicht signifikanten Effekt.

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, BRAF Status lt. CRF und PD-L1 Status II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
SUE **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)]**
Alle Patienten	212	157 (74,1)	2,10 (1,74; 2,60)	215	89 (41,4)	21,52 (16,76; N.A.)	2,890 (2,220; 3,761) <0,0001	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF								0,0567*
M0 / M1a / M1b	86	67 (77,9)	2,05 (1,64; 2,76)	89	33 (37,1)	24,61 (18,66; N.A.)	4,260 (2,777; 6,534) <0,0001	
M1c	126	90 (71,4)	2,10 (1,54; 2,79)	126	56 (44,4)	14,26 (8,77; N.A.)	2,279 (1,628; 3,189) <0,0001	
Altersgruppe I								0,1278*
< 65 Jahre	112	82 (73,2)	1,86 (1,41; 2,73)	119	41 (34,5)	N.A. (19,81; N.A.)	3,302 (2,259; 4,825) <0,0001	
≥ 65 Jahre	100	75 (75,0)	2,30 (1,81; 2,79)	96	48 (50,0)	14,26 (8,77; 26,41)	2,498 (1,728; 3,612) <0,0001	

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
SUE 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)**
Geschlecht								0,1647*
männlich	142	109 (76,8)	2,07 (1,64; 2,63)	139	56 (40,3)	24,61 (17,54; N.A.)	3,314 (2,388; 4,597) <0,0001	
weiblich	70	48 (68,6)	2,10 (1,45; 2,79)	76	33 (43,4)	12,09 (7,43; N.A.)	2,247 (1,435; 3,517) 0,0003	
ECOG Performance Status								0,1960*
0	151	101 (66,9)	2,37 (1,81; 3,12)	153	60 (39,2)	24,61 (16,76; N.A.)	2,686 (1,945; 3,709) <0,0001	
1	61	56 (91,8)	1,41 (0,99; 2,37)	61	28 (45,9)	21,52 (5,98; N.A.)	3,731 (2,334; 5,965) <0,0001	
Serumspiegel der LDH II								0,1268*
≤ 2 * ULN	184	134 (72,8)	2,14 (1,77; 2,76)	184	72 (39,1)	24,61 (17,94; N.A.)	3,158 (2,362; 4,223) <0,0001	
> 2 * ULN	28	23 (82,1)	1,54 (0,85; 2,63)	28	15 (53,6)	5,06 (1,22; 9,07)	1,814 (0,943; 3,490) 0,0686	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
SUE **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)**
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende								
Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des malignen Melanoms repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.								
CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN								
(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 ≥ 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 SUE – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Altersgruppe I, Geschlecht, ECOG Performance Status und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (Gesamtpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
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]**
Alle Patienten	313	144 (46,0)	15,18 (7,06; N.A.)	313	46 (14,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,922 (2,813; 5,469) <0,0001	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF								0,0619*
M0 / M1a / M1b	129	68 (52,7)	9,92 (3,68; 23,92)	130	16 (12,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,791 (3,354; 9,997) <0,0001	
M1c	184	76 (41,3)	N.A. (11,04; N.A.)	183	30 (16,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,975 (1,949; 4,542) <0,0001	
Altersgruppe I								0,0015**
< 65 Jahre	185	90 (48,6)	11,14 (3,58; N.A.)	196	18 (9,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,648 (4,004; 11,038) <0,0001	
≥ 65 Jahre	128	54 (42,2)	15,18 (11,04; N.A.)	117	28 (23,9)	N.A. (27,63; N.A.)	2,287 (1,447; 3,615) 0,0003	
Altersgruppe II								0,0068**
< 65 Jahre	185	90 (48,6)	11,14 (3,58; N.A.)	196	18 (9,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,648 (4,004; 11,038) <0,0001	
≥ 65 - < 75 Jahre	94	40 (42,6)	15,18 (8,74; N.A.)	78	19 (24,4)	N.A. (21,65; N.A.)	2,315 (1,338; 4,004) 0,0020	
≥ 75 Jahre	34	14 (41,2)	13,11 (3,15; N.A.)	39	9 (23,1)	N.A. (26,41; N.A.)	2,176 (0,940; 5,039) 0,0627	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
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)**
Serumspiegel der LDH II								0,0138**
≤ 2 * ULN	276	133 (48,2)	13,96 (5,78; N.A.)	272	36 (13,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,732 (3,272; 6,843) <0,0001	
> 2 * ULN	37	11 (29,7)	N.A. (2,76; N.A.)	37	7 (18,9)	13,24 (7,26; N.A.)	1,358 (0,523; 3,524) 0,5305	
PD-L1 Status II								0,1668*
< 5 %	209	97 (46,4)	18,76 (3,71; N.A.)	206	35 (17,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,364 (2,284; 4,956) <0,0001	
≥ 5 %	68	31 (45,6)	13,11 (5,09; N.A.)	80	8 (10,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,228 (2,855; 13,586) <0,0001	

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende

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

CRF = Case Report Form; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(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 ≥ 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 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Altersgruppe II und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre (Altersgruppe I), < 65 Jahre und ≥ 65 - < 75 Jahre (Altersgruppe II) und ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) waren konsistent zur Gesamtpopulation. Die Subgruppen ≥ 75 Jahre (Altersgruppe II) und > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten statistisch nicht signifikante Effekte.

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF und PD-L1 Status II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
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]**
Alle Patienten	212	93 (43,9)	15,05 (7,06; N.A.)	215	29 (13,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,231 (2,785; 6,427) <0,0001	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF								0,0511*
M0 / M1a / M1b	86	44 (51,2)	9,92 (3,71; N.A.)	89	9 (10,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	7,261 (3,532; 14,927) <0,0001	
M1c	126	49 (38,9)	29,96 (11,04; N.A.)	126	20 (15,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,948 (1,752; 4,962) <0,0001	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
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]**
Altersgruppe I								0,0006**
< 65 Jahre	112	53 (47,3)	9,00 (2,96; N.A.)	119	7 (5,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	10,580 (4,802; 23,310) <0,0001	
≥ 65 Jahre	100	40 (40,0)	15,18 (12,65; N.A.)	96	22 (22,9)	N.A. (27,63; N.A.)	2,234 (1,326; 3,766) 0,0020	
Altersgruppe II								0,0027**
< 65 Jahre	112	53 (47,3)	9,00 (2,96; N.A.)	119	7 (5,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	10,580 (4,802; 23,310) <0,0001	
≥ 65 - < 75 Jahre	69	28 (40,6)	15,18 (12,65; N.A.)	64	15 (23,4)	N.A. (14,36; N.A.)	2,175 (1,160; 4,079) 0,0131	
≥ 75 Jahre	31	12 (38,7)	13,11 (3,68; N.A.)	32	7 (21,9)	N.A. (26,41; N.A.)	2,236 (0,877; 5,701) 0,0836	
Serumspiegel der LDH I								0,1151*
≤ ULN	130	58 (44,6)	23,92 (9,92; N.A.)	133	13 (9,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,015 (3,291; 10,995) <0,0001	
> ULN	82	35 (42,7)	5,19 (3,12; N.A.)	79	14 (17,7)	N.A. (14,36; N.A.)	2,982 (1,601; 5,554) 0,0003	
Serumspiegel der LDH II								0,0327**
≤ 2 * ULN	184	85 (46,2)	13,96 (5,78; N.A.)	184	22 (12,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,257 (3,284; 8,415) <0,0001	
> 2 * ULN	28	8 (28,6)	N.A. (2,73; N.A.)	28	5 (17,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,463 (0,478; 4,477) 0,5026	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
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)**

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende

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

CRF = Case Report Form; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(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 ≥ 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 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Altersgruppe II und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Die Subgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre (Altersgruppe I), < 65 Jahre, ≥ 65 - < 75 Jahre (Altersgruppe II) und ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) waren konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation. Die Subgruppen ≥ 75 Jahre (Altersgruppe II) und > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten statistisch nicht signifikante Effekte.

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF und Serumspiegel der LDH I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion.

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

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – CA209-067

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.

Entsprechend der Befristung der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom vom 15.12.2016 [2, 3] wird im vorliegenden Dossier der Zusatznutzen gegenüber der neuen ZVT Nivolumab für therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFwt-Teilpopulation) anhand der RCT CA209-067 untersucht.

In der doppelblinden randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie CA209-067 wurde in parallelen Gruppen die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab bei therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom untersucht. Die Gesamtpopulation der Studie umfasst sowohl Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor als auch mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor. Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifier keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar [1, 4]. So zeigte sich in der RCT CA209-067 kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF Status (Abschnitt 4.3.1.3.2) und die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation (Abschnitt 4.3.1.3). Ein unterschiedlicher Effekt der Behandlungen zwischen den Subgruppen ist somit nicht belegt und folglich stellt der BRAF Status keinen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis dar. Daher können die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die BRAFwt-Teilpopulation herangezogen werden und aufgrund der größeren Aussagesicherheit durch die größere Anzahl an Patienten erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens für die BRAFwt-Teilpopulation anhand ebendieser Ergebnisse. Die Ergebnisse für die vom G-BA für das vorliegende Dossier definierte **BRAFwt-Teilpopulation** sind ergänzend zu den Ergebnissen der **Gesamtpopulation** dargestellt (Abschnitt 3.1 in Modul 3 E vom 14.06.2017).

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus der RCT CA209-067 für die Gesamtpopulation und die BRAFwt-Teilpopulation zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit zusammengefasst:

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde die für einen formellen Vergleich des OS benötigte Anzahl an Ereignissen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) noch nicht erreicht. Der formelle Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab war in der Studie CA209-067 nicht geplant. Auf Basis der für den Vergleich vs. Ipilimumab berechneten Ereignisse wurden nur ca. 60 % für den Vergleich vs. Nivolumab erreicht, so dass es für diesen Vergleich noch zu früh ist, um die Überlegenheit von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab zeigen zu können.

Für die Gesamtpopulation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, aber ein positiver Trend zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab: HR = 0,89 (95 %-KI: 0,70; 1,13) (Tabelle 4-19). Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich ein konsistentes Bild: HR = 0,94 (95 %-KI: 0,71; 1,24) (Tabelle 4-20). Die mediane Überlebenszeit wurde sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation weder in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe noch in der Nivolumab-Gruppe erreicht (Tabelle 4-19, Tabelle 4-20).

Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation zeigten sich bei den 24-Monats-Überlebensraten numerische Vorteile für Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab: Gesamtpopulation: 64,2 % (95 %-KI: 58,5; 69,2) vs. 58,7 % (95 %-KI: 53,0; 64,0); BRAFwt-Teilpopulation: 61,2 % (95 %-KI: 54,2; 67,4) vs. 56,6 % (95 %-KI: 49,7; 62,9) (Tabelle 4-21, Tabelle 4-22).

In der Analyse der HR über die Zeit bis Monat 24 zeigte sich für die Gesamtpopulation ab Monat 3 und für die BRAFwt-Teilpopulation ab Monat 9 ein HR kleiner als 1 und damit zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Abbildung 4, Abbildung 5).

Auch die Zusatzanalysen bestätigen den positiven Trend beim Gesamtüberleben:

Für das Progressionsfreie Überleben zeigte sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab: HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab: 0,77 (95 %-KI: 0,63; 0,95). Dies bedeutet, dass das Risiko für Progression oder Tod durch die Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab um 23 % gegenüber Nivolumab gesenkt wurde (Tabelle 4-23). Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug für die Gesamtpopulation in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe 11,73 Monate (95 %-KI: 8,90; 21,88) und in der Nivolumab-Gruppe 6,87 Monate (95 %-KI: 4,34; 9,46). Die Patienten in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe wiesen daher im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 4,86 Monaten gegenüber den Patienten in der Nivolumab-Gruppe auf. Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich ein konsistentes Bild: HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab: 0,83 (95 %-KI: 0,64; 1,07) (Tabelle 4-24).

Für die Prüfarzt-bestätigte Objektive Ansprechrate zeigte sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab: RR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab: 1,32 (95 %-KI: 1,13; 1,53). Während sich bei 185 der 314 Nivolumab+Ipilimumab-Patienten (58,9 % (95 %-KI: 53,3; 64,4)) ein Ansprechen zeigte, war dies nur bei 141 der 316 Nivolumab-Patienten der Fall (44,6 % (95 %-KI: 39,1; 50,3)) (Tabelle 4-25, Tabelle 4-27).

Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich ein konsistentes Bild: RR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab: 1,15 (95 %-KI: 0,96; 1,38). Während sich bei 116 der 213 Nivolumab+Ipilimumab-Patienten (54,5 % (95 %-KI: 47,5; 61,3)) ein Ansprechen zeigte, war dies nur bei 102 der 216 Nivolumab-Patienten der Fall (47,2 % (95 %-KI: 40,4; 54,1)) (Tabelle 4-26, Tabelle 4-28).

Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation war die ARR vorteilhaft für Nivolumab+Ipilimumab. Für die Gesamtpopulation betrug die ARR durch Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab 0,14 (95 %-KI: 0,07; 0,22). Dies beinhaltet 17,2 % vs. 14,9 % der Patienten mit einem kompletten Ansprechen und 41,7 % vs. 29,7 % der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab, respektive (Tabelle 4-27). Für die BRAFwt-Teilpopulation betrug die ARR durch Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivoluamab 0,07 (95 %-KI: -0,02; 0,16). Dies beinhaltet 16,4 % vs. 17,1 % der Patienten mit einem kompletten Ansprechen und 38,0 % vs. 30,1 % der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivoluamab, respektive (Tabelle 4-28).

Insgesamt zeigt sich ein konsistentes Bild über alle Analysen und zusätzlichen Endpunkte hinweg. Es zeigt sich somit ein deutlicher positiver Trend zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab beim Gesamtüberleben, wobei insbesondere das noch nicht erreichte mediane Gesamtüberleben, die Überlebensraten sowie die HR über die Zeit untermauern, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben derzeit noch zu unreif sind und eine längere Beobachtungsdauer zur Aufdeckung statistisch signifikanter Vorteile beim Gesamtüberleben zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab erforderlich ist.

Morbidität

Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) zeigte sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation mit dem MMRM nur für eine der 9 Symptomskalen ein klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-33, Tabelle 4-34), da die untere Grenze des 95 %-KI von Hedges‘ g jeweils oberhalb der Relevanzschwelle für Hedges‘ g von 0,2 lag:

Diarrhoe:

Gesamtpopulation:
mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 4,8 (95 %-KI: 3,0; 6,5); p < 0,001
Hedges‘ g = 0,47 (95 %-KI: 0,29; 0,65)

BRAFwt-Teilpopulation:
mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 5,3 (95 %-KI: 3,2; 7,5); p < 0,001
Hedges‘ g = 0,52 (95 %-KI: 0,31; 0,74)

Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch in der Kombination mit Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE [1], wodurch sich der klinisch relevante Unterschied für diese Morbiditätsskala begründen lässt. Bei einer intensiven Beobachtung des Patienten, einer frühzeitigen Diagnose des UE sowie dessen frühzeitiger und konsequenter Behandlung ist ein Umgang mit diesem UE in der klinischen Praxis durchaus möglich. Zudem wurde sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation der klinisch relevante Unterschied für Diarrhoe in der Sensitivitätsanalyse der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz nicht bestätigt (Tabelle 4-35, Tabelle 4-36).

In der Sensitivitätsanalyse der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigten sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation für die Symptomskalen Appetitminderung und finanzielle Schwierigkeiten statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-35). Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich für Fatigue ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-36). Für alle übrigen Symptomskalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede und somit bestätigten die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) zeigte sich sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation mit dem MMRM kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-41, Tabelle 4-42), da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges‘ g jeweils nicht unterhalb der Relevanzschwelle für Hedges‘ g von -0,2 lag.

In der Sensitivitätsanalyse 1 der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 7 mm bzw. 10 mm als untere bzw. obere Grenze der validierten MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-43, Tabelle 4-44). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

In der Sensitivitätsanalyse 2 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 10, Abbildung 11). Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation blieb in beiden Behandlungsgruppen der EQ-5D-VAS in CA209-067 relativ stabil über die Zeit. Es zeigte sich sowohl in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe als auch in der Nivolumab-Gruppe über einen langen Zeitraum jeweils keine Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigten sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation mit dem MMRM keine klinisch relevanten Unterschiede (Tabelle 4-47, Tabelle 4-48), da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges‘ g jeweils nicht unterhalb der Relevanzschwelle für Hedges‘ g von -0,2 lag.

In der Sensitivitätsanalyse 1 der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich für die Gesamtpopulation für die Funktionsskala soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Für alle übrigen Funktionsskalen sowie für alle Funktionsskalen für die BRAFwt-Teilpopulation zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-49, Tabelle 4-50) und bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

In der Sensitivitätsanalyse 2 wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 13, Abbildung 14). Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation blieb in beiden Behandlungsgruppen der gesundheitliche Status insgesamt relativ stabil.

Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D

Für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) zeigten sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation mit dem MMRM keine klinisch relevanten Unterschiede (Tabelle 4-53, Tabelle 4-54), da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges‘ g nicht unterhalb der Relevanzschwelle für Hedges‘ g von -0,2 lag.

In der Sensitivitätsanalyse 1 der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 0,08 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-55, Tabelle 4-56). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

In der Sensitivitätsanalyse 2 wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Werts (utility score) pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 16, Abbildung 17). Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation blieb in beiden Behandlungsgruppen der EQ-5D-Index-Wert insgesamt stabil. Über den Zeitverlauf zeigte sich für beide Behandlungsgruppen jeweils keine deutliche Verschlechterung gegenüber den Werten zu Studienbeginn und zu einigen Zeitpunkten sogar eine leichte Verbesserung.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigten sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation gegenüber Nivolumab für alle 4 UE-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-59, Tabelle 4-60):

- Jegliches UE:
  Gesamtpopulation: 1,37 (95 %-KI: 1,16; 1,61)
  BRAFwt-Teilpopulation: 1,41 (95 %-KI: 1,16; 1,71)

- UE Grad 3-4:
  Gesamtpopulation: 2,28 (95 %-KI: 1,87; 2,77)
  BRAFwt-Teilpopulation: 2,36 (95 %-KI: 1,86; 2,99)

- SUE:
  Gesamtpopulation: 2,70 (95 %-KI: 2,18; 3,35)
  BRAFwt-Teilpopulation: 2,93 (95 %-KI: 2,24; 3,82)

- Therapieabbruch wegen UE:
  Gesamtpopulation: 3,90 (95 %-KI: 2,79; 5,44)
  BRAFwt-Teilpopulation: 4,21 (95 %-KI: 2,77; 6,40)

Für die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) und die Zusatzanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Arzneimittelnebenwirkung (NW) zeigten sich in CA209-067 sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation gegenüber Nivolumab für alle 4 UE- bzw. NW-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-61, Tabelle 4-62, Tabelle 4-67, Tabelle 4-68).

Jedoch zeigte sich in einer Analyse der UE über die Zeit sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation, dass dieser Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab durch die Hinzugabe von Ipilimumab nur in den ersten 4 Zyklen zustande kam (Tabelle 4-63, Tabelle 4-64). Schon im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten ging die Anzahl neu auftretender UE in der Kombinationstherapie deutlich zurück und erreichte

anteilsmäßig die Anzahl der neu auftretenden UE unter der Nivolumab-Monotherapie in den ersten 3 Monaten. Im weiteren Verlauf zeigte sich kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen; die Anzahl neu auftretender UE war fast identisch. Im Zeitraum zwischen 6 und 9 Monaten war die Anzahl sogar zu Gunsten der Kombinationstherapie verschoben. Zudem zeigte sich, dass es generell kaum noch neu auftretende UE nach Monat 6 gab. Die Patienten erlitten somit primär im ersten halben Jahr unerwünschte Ereignisse.

Unter Nivolumab+Ipilimumab brach ein großer Teil der Patienten die Therapie wegen UE sehr früh ab. Diese Patienten hatten jedoch trotzdem die Chance auf ein langes Ansprechen (Tabelle 4-65, Tabelle 4-66). So zeigte sich für die Gesamtpopulation bei den Patienten mit einem Therapieabbruch wegen UE eine ORR von 63,9 % (95 %-KI: 55,6; 71,7) im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und von 59,6 % (95 %-KI: 45,8; 72,4) im Nivolumab-Arm. Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich eine ORR von 62,1 % (95 %-KI: 51,6; 71,9) im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und von 56,8 % (95 %-KI: 39,5; 72,9) im Nivolumab-Arm. Dieses Ansprechen hielt jedoch sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der BRAFwt-Teilpopulation unter der Kombinationstherapie deutlich länger an. So waren es 61,7 % vs. 52,9 % in der Gesamtpopulation und 67,8 % vs. 42,9 % in der BRAFwt-Teilpopulation, die ein lang anhaltendes Ansprechen hatten.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene wurde eine Reihe von Limitationen berücksichtigt ([5], Abschnitt 4.2.5.5). So können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. 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 357 durchgeführten Interaktionstests für die Gesamtpopulation bzw. 336 durchgeführten Interaktionstests für die BRAFwt-Teilpopulation (jeweils 17 bzw. 16 Subgruppen bei Gesamtüberleben und den übrigen 16 Wirksamkeitsendpunkten sowie bei den 4 Verträglichkeitsendpunkten) waren demnach 18 bzw. 17 falsch positive Ergebnisse zu erwarten.

Zudem 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 getrennt nach Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation zu, die Ausprägungen mit 10 Patienten oder weniger in mindestens einem Behandlungsarm aufweisen:

<u>Gesamtpopulation:</u>

- Ethnie I
- Ethnie II
- Hirnmetastasen

BRAFwt-Teilpopulation:

- Ethnie I
- Ethnie II
- Hirnmetastasen
- Stadium der Erkrankung nach AJCC

Die durchgeführten Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigten bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Belege auf Effektmodifikation. Die Ergebnisse waren erwartungsgemäß in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation.

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 in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens bei der Population der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor herangezogen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Entfällt, da keine Informationsbeschaffung für Studien für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

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 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche – entfällt

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 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – entfällt

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – entfällt

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 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche – entfällt

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

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

Tabelle 4-126: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche – entfällt

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 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.***

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Entfällt, da keine Informationsbeschaffung für nicht randomisierte vergleichende Studien durchgeführt wurde.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-127: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien – entfällt

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – entfällt

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 4-129: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien – entfällt

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

Entfällt, da keine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durchgeführt wurde.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-130: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen – entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.1.3.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Entfällt, da keine weiteren Unterlagen herangezogen wurden.

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.

Entsprechend der Befristung der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom vom 15.12.2016 [2, 3] wird im vorliegenden Dossier der Zusatznutzen gegenüber der neuen ZVT Nivolumab für therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFwt-Teilpopulation) anhand der RCT CA209-067 untersucht.

Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifier keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar [1, 4]. So zeigte sich in der RCT CA209-067 kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF Status (Abschnitt 4.3.1.3.2) und die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation der Studie, die sowohl therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor als auch mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor umfasst (Abschnitt 4.3.1.3). Ein unterschiedlicher Effekt der Behandlungen zwischen den Subgruppen ist somit nicht belegt und folglich stellt der BRAF Status keinen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis dar. Daher können die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die BRAFwt-Teilpopulation herangezogen werden und aufgrund der größeren Aussagesicherheit durch die größere Anzahl an Patienten erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens für die BRAFwt-Teilpopulation anhand ebendieser Ergebnisse (Abschnitt 3.1 in Modul 3 E vom 14.06.2017).

Die Phase-III-Zulassungsstudie CA209-067 ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde RCT, deren Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Studie entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO [16].

Die RCT CA209-067 ist bezüglich der primären Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben nur für die Vergleiche von Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab und Nivolumab vs. Ipilimumab geplant. Die für die geplante Fallzahl erforderliche Beobachtungszeit für den finalen Datenschnitt wurde somit auf der Basis der Anzahl Todesfälle für den Verum-Arm Nivolumab+Ipilimumab oder Nivolumab und den Kontrollarm Ipilimumab berechnet und nicht für den geforderten Vergleich Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab (Abschnitt 4.3.1.2.1). Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war Ipilimumab als einziger Checkpoint-Inhibitor zugelassen und zugleich immunonkologischer Therapiestandard beim fortgeschrittenen Melanom. Auf Basis der für den Vergleich vs. Ipilimumab berechneten Ereignisse wurden nur ca. 60 % für den Vergleich vs. Nivolumab erreicht. Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Armen noch nicht erreicht. Zudem werden zwei stark wirksame Therapien miteinander verglichen, sodass die Ereignisse zu den primären

Endpunkten erst nach einer vergleichsweise langen Zeit eintreten; die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich erst spät zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Somit sind die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse aus dem für den Vergleich vs. Ipilimumab prädefinierten finalen 28-Monats-Datenschnitt zum primären Endpunkt Gesamtüberleben noch zu unreif für den Vergleich vs. Nivolumab. Etwas reifere Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden zeitnah auf Basis des im Mai 2017 erfolgten 36-Monats-Datenschnitts vorliegen. Vor dem Hintergrund der oben dargestellten Limitationen sowie der langfristigen Wirkungsaspekte des immunonkologischen Therapieansatzes erscheint indes eine weitere mehrjährige Beobachtungsdauer als sinnvoll. Dieses Erfordernis könnte mit dem voraussichtlich nach 5 Jahren Nachbeobachtung erfolgenden Datenschnitt erfüllt werden. Auch die EMA weist auf den hohen Anteil zensierter Patienten (59 % im Nivolumab+Ipilimumab-Arm) in der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt des 28-Monats-Datenschnitts im September 2016 hin und fordert deshalb die Einreichung der Daten aus dem Datenschnitt nach 5 Jahren Nachbeobachtung, sobald diese vorliegen [11].

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS), unerwünschte Ereignisse (UE) Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE wurde als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Jegliches UE sowie für die Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

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 CA209-067 für therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom betrachteten Endpunkte sind valide und patientenrelevant.

Für das Gesamtüberleben ist die Aussagekraft der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund der für diesen Vergleich noch zu kurzen Beobachtungsdauer nicht hoch. Unter Einbezug weiterer Analysen wie der 24-Monats-Überlebensrate und den Zeitverläufen der HR sowie den Ergebnissen zu in der Onkologie akzeptierten und insbesondere bei einer noch nicht ausreichenden Beobachtungsdauer sehr relevanten Endpunkten zur Mortalität, d.h. Progressionsfreies Überleben und Objektive Ansprechrate, wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt dennoch als Hinweis eingestuft.

Für die Endpunkte Morbidität und Lebensqualität ist kein Zusatznutzen nachweisbar, sodass keine Einstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt.

Für den Endpunkt Verträglichkeit ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der RCT CA209-067 folgendermaßen zu klassifizieren:

- Für Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen ($p \leq 0{,}05$) als Hinweis.
- Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen ($p \leq 0{,}05$) bei großen Effekten (Erhöhung der Ergebnissicherheit lt. IQWiG Methoden [5]) oder bei Effektschätzern mit einem sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0{,}01$; analog zur Ableitung eines Belegs lt. IQWiG-Methoden, wobei B-MS bei einer nur 1 %-igen Irrtumswahrscheinlichkeit die Aussage als hinreichend statistisch gesichert zur Ableitung eines Hinweises ansieht) als Hinweis, anderenfalls als Anhaltspunkt.

Die Ableitung des Zusatznutzens für die vom G-BA im ersten Beschluss zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für das vorliegende Dossier definierte BRAFwt-Teilpopulation [2, 3] erfolgt anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation der RCT CA209-067. Die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation dargestellt (Abschnitt 4.4.1 und Abschnitt 3.1 in Modul 3 E vom 14.06.2017).

In Tabelle 4-131 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der Vergleichstherapie Nivolumab 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 4-131: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-067

Endpunkt RCT	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Mortalität		
Gesamtpopulation	Gesamtüberleben HR = 0,889 (0,700; 1,130) Mediane Überlebenszeiten (Monate): N.A. vs. N.A. 24-Monats-Überlebensrate: 64,2 % (58,5; 69,2) vs. 58,7 % (53,0; 64,0) Progressionsfreies Überleben: HR = 0,773 (0,628; 0,952) Objektive Ansprechrate: 58,9 % (53,3; 64,4) vs. 44,6 % (39,1; 50,3) RR = 1,32 (1,13; 1,53)	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
BRAFwt-Teilpopulation	*Gesamtüberleben* *HR = 0,936 (0,708; 1,237)* *Mediane Überlebenszeiten (Monate):* *N.A. vs. N.A.* *24-Monats-Überlebensrate:* *61,2 % (54,2; 67,4) vs. 56,6 % (49,7; 62,9)* *Progressionsfreies Überleben:* *HR = 0,828 (0,642; 1,067)* *Objektive Ansprechrate:* *54,5 % (47,5; 61,3) vs. 47,2 % (40,4; 54,1)* *RR = 1,15 (0,96; 1,38)*	

Endpunkt RCT	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Morbidität		
Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM)		
Gesamtpopulation	Diarrhoe[(1)]: klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivo+Ipi: mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 4,8 (3,0; 6,5) Hedges‘ g = 0,47 (0,29; 0,65) In der Sensitivitätsanalyse (Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied und bestätigte somit nicht das Ergebnis der Hauptanalyse. Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi bei den anderen für die Morbidität relevanten Symptomskalen.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
BRAFwt-Teilpopulation	*Diarrhoe[(1)]:* *klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivo+Ipi:* *mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 5,3 (3,2; 7,5)* *Hedges‘ g = 0,52 (0,31; 0,74)* *In der Sensitivitätsanalyse (Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied und bestätigte somit nicht das Ergebnis der Hauptanalyse.* *Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi bei den anderen für die Morbidität relevanten Symptomskalen.*	
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MMRM)		
Gesamtpopulation	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
BRAFwt-Teilpopulation	*Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.*	

Endpunkt RCT	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM)		
Gesamtpopulation *BRAFwt-Teilpopulation*	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi. *Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.*	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D (MMRM)		
Gesamtpopulation *BRAFwt-Teilpopulation*	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi. *Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.*	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
Jegliches UE Gesamtpopulation *BRAFwt-Teilpopulation*	 HR = 1,369 (1,164; 1,611) *HR = 1,408 (1,157; 1,713)*	Schaden: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
UE Grad 3-4[(2)] Gesamtpopulation *BRAFwt-Teilpopulation*	 HR = 2,276 (1,869; 2,772) *HR = 2,356 (1,855; 2,992)*	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegende UE (SUE) Gesamtpopulation *BRAFwt-Teilpopulation*	 HR = 2,701 (2,178; 3,350) *HR = 2,927 (2,244; 3,817)*	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Therapieabbruch wegen UE Gesamtpopulation *BRAFwt-Teilpopulation*	 HR = 3,895 (2,789; 5,439) *HR = 4,206 (2,766; 6,396)*	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt RCT	Nivo+Ipi vs. Nivo Effektschätzer (95 %-KI)	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala (1) Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch in der Kombination mit Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE [1]. (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.		

Mortalität

Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde die für einen formellen Vergleich des OS benötigte Anzahl an Ereignissen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) noch nicht erreicht. Der formelle Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab war in der Studie CA209-067 nicht geplant. Auf Basis der für den Vergleich vs. Ipilimumab berechneten Ereignisse wurden nur ca. 60 % für den Vergleich vs. Nivolumab erreicht, so dass es für diesen Vergleich noch zu früh ist, um die Überlegenheit von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab zeigen zu können.

Es zeigte sich in CA209-067 kein statistisch signifikanter Unterschied, aber ein positiver Trend zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab: HR = 0,89 (95 %-KI: 0,70; 1,13) (Tabelle 4-19). Die mediane Überlebenszeit wurde weder in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe noch in der Nivolumab-Gruppe erreicht.

Für die 24-Monats-Überlebensrate zeigte sich für die Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit 64,2 % (95 %-KI: 58,5; 69,2) ein numerischer Vorteil gegenüber der Nivolumab-Gruppe mit 58,7 % (95 %-KI: 53,0; 64,0) (Tabelle 4-21).

In der Analyse der HR über die Zeit bis Monat 24 zeigte sich ab Monat 3 ein HR kleiner als 1 und damit zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Abbildung 4).

Auch die Zusatzanalysen bestätigen den positiven Trend beim Gesamtüberleben:

Sowohl für das Progressionsfreie Überleben (PFS) (Tabelle 4-23) als auch für die Objektive Ansprechrate (ORR) (Tabelle 4-25, Tabelle 4-27) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab, die eine deutliche Verbesserung gegenüber Nivolumab zeigen:

- PFS:
  HR = 0,77 (95 %-KI: 0,63; 0,95)
  Medianer progressionsfreier Überlebensvorteil: 4,86 Monate

- ORR:
  RR = 1,32 (95 %-KI: 1,13; 1,53)
  58,9 % (95 %-KI: 53,3; 64,4) vs. 44,6 % (95 %-KI: 39,1; 50,3)

Weiterhin ist hervorzuheben, dass das partielle Ansprechen mit 41,7 % in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe deutlich höher war als in der Nivolumab-Gruppe mit 29,7 % (Tabelle 4-27).

Bei Betrachtung aller Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität insgesamt bestätigt sich, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben derzeit noch zu unreif sind. Insbesondere das noch nicht erreichte mediane Gesamtüberleben, die Überlebensraten sowie die HR über die Zeit untermauern den Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab beim Gesamt- und Langzeitüberleben sowie das Erfordernis einer längeren Beobachtungsdauer zur Aufdeckung statistisch signifikanter Vorteile beim Gesamtüberleben zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Zudem sind die deutlichen Vorteile beim PFS und dem objektiven Ansprechen hervorzuheben. Diese sind insbesondere bei noch unreifen Ergebnissen zum Gesamtüberleben aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer für eine immunonkologische Therapie mit eher langfristigen Wirkungsaspekten von großer Bedeutung. Auch für den klinischen Einsatz der Kombinationstherapie spielt das Ansprechen aus Sicht der Ärzte gerade in der Erstlinientherapie eine entscheidende Rolle.

Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Gesamtüberleben**.

Morbidität

Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) zeigte sich mit dem MMRM in CA209-067 nur für eine der 9 Symptomskalen ein klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-33):

Diarrhoe:
mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 4,8 (95 %-KI: 3,0; 6,5)
Hedges‘ g = 0,47 (95 %-KI: 0,29; 0,65)

Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch in der Kombination mit Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE [1], wodurch sich der klinisch relevante Unterschied für diese Morbiditätsskala begründen lässt. Bei einer intensiven Beobachtung des Patienten, einer frühzeitigen Diagnose des UE sowie dessen

frühzeitiger und konsequenter Behandlung ist ein Umgang mit diesem UE in der klinischen Praxis durchaus möglich.

In der Sensitivitätsanalyse der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich zudem kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab und bestätigte somit nicht das Ergebnis der Hauptanalyse (Tabelle 4-35).

In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich für die Symptomskalen Appetitminderung und finanzielle Schwierigkeiten ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Für alle übrigen Symptomskalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede und die Ergebnisse bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Insgesamt ist – vor dem Hintergrund der obig aufgeführten Aspekte zu der einzigen Symptomskala Diarrhoe, für die sich ein Nachteil zeigte – ein Zusatznutzen für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 nicht nachgewiesen.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

Für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) zeigte sich mit dem MMRM in CA209-067 kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-41).

Die Sensitivitätsanalyse der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 7 mm bzw. 10 mm als untere bzw. obere Grenze der validierten MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz bestätigte das Ergebnis der Hauptanalyse (Tabelle 4-43).

Zudem bestätigte die grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-VAS die Ergebnisse (Abbildung 10).

Insgesamt ist ein Zusatznutzen für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS nicht nachgewiesen.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich mit dem MMRM in CA209-067 für keine der 6 Funktionsskalen ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-47).

In der Sensitivitätsanalyse der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich für die Funktionsskala soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von

Nivolumab+Ipilimumab. Für alle übrigen Funktionsskalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab und die Ergebnisse bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse (Tabelle 4-49).

Zudem bestätigte die grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Änderung zu Studienbeginn des gesundheitlichen Status insgesamt die Ergebnisse (Abbildung 13).

Insgesamt ist ein Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 nicht nachgewiesen.

Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D

Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

Für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) zeigte sich mit dem MMRM in CA209-067 kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-53).

Die Sensitivitätsanalyse der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 0,08 Einheiten als validierte MID für den EQ-5D-Index-Wert (utility score) zur Beurteilung der klinischen Relevanz bestätigte das Ergebnis der Hauptanalyse (Tabelle 4-55).

Zudem bestätigte die grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Werts (utility score) das Ergebnis (Abbildung 16).

Insgesamt ist ein Zusatznutzen für die generische Lebensqualität gemäß EQ-5D nicht nachgewiesen.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

Für alle 4 UE-Kategorien zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab (Effektschätzer siehe Tabelle 4-131).

Diese Ergebnisse wurden durch die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) und die Zusatzanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten von NW bestätigt (Tabelle 4-61, Tabelle 4-67).

Jedoch zeigte sich in einer Analyse der UE über die Zeit, dass dieser Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab durch die Hinzugabe von Ipilimumab nur in den ersten 4 Zyklen zustande kam (Tabelle 4-63). Schon im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten ging die Anzahl neu auftretender UE in der Kombinationstherapie deutlich zurück und erreichte anteilsmäßig die Anzahl der neu auftretenden UE unter der Nivolumab-Monotherapie in den ersten 3 Monaten. Im weiteren Verlauf zeigte sich kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen; die Anzahl neu auftretender UE war fast identisch. Im Zeitraum

zwischen 6 und 9 Monaten war die Anzahl sogar zu Gunsten der Kombinationstherapie verschoben. Zudem zeigte sich, dass es generell kaum noch neu auftretende UE nach Monat 6 gab. Die Patienten erlitten somit primär im ersten halben Jahr unerwünschte Ereignisse.

Unter Nivolumab+Ipilimumab brach ein großer Teil der Patienten die Therapie wegen UE sehr früh ab. Diese Patienten hatten jedoch trotzdem die Chance auf ein langes Ansprechen. So zeigte sich bei den Patienten mit einem Therapieabbruch wegen UE eine ORR von 63,9 % (95 %-KI: 55,6; 71,7) im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und von 59,6 % (95 %-KI: 45,8; 72,4) im Nivolumab-Arm (Tabelle 4-65). Dieses Ansprechen hielt jedoch unter der Kombinationstherapie deutlich länger an. So waren es 61,7 % vs. 52,9 %, die ein lang anhaltendes Ansprechen hatten.

Insgesamt ergibt sich für die Verträglichkeit für **Jegliches UE** ein **Hinweis auf einen geringen Schaden**, für **UE Grad 3-4**, für **Schwerwiegende UE (SUE)** und **Therapieabbruch wegen UE** ein **Hinweis auf einen erheblichen Schaden**.

Die Ergebnisse für die ergänzend dargestellte BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Abweichungen in den Ergebnissen lassen sich durch die geringere Patientenzahl in der BRAFwt-Teilpopulation erklären. Zudem gibt es für das Subgruppenmerkmal BRAF Status keinen Beleg für eine Effektmodifikation (Abschnitt 4.3.1.3.2). Folglich gelten die Ergebnisse der Gesamtpopulation. Dies gilt für alle aufgeführten Endpunkte.

Einordnung von und Umgang mit UE

Da sich in der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie CA209-067 keine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität zeigte, gibt es keine Hinweise darauf, dass sich der beobachtete Nachteil bei den UE von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Nivolumab negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt.

Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE betrug für die Gesamtpopulation im Nivolumab+Ipilimumab-Arm in der Studie CA209-067 15,18 Monate (Tabelle 4-59). Das zeigt, dass die Patienten trotz der unter der Kombinationstherapie auftretenden UE eine relativ lange Zeit behandelt werden können. Die UE treten primär in den ersten 3 Monaten während der Kombinationsphase durch die Hinzugabe von Ipilimumab auf. Danach geht die Anzahl neu auftretender UE in der Kombinationstherapie deutlich zurück und gleicht sich anteilsmäßig der Anzahl der neu auftretenden UE unter der Nivolumab-Monotherapie in den ersten 3 Monaten an. Generell treten kaum noch neue UE nach Monat 6 auf (Tabelle 4-63). Ein großer Teil der Patienten profitiert zudem auch nach Therapieabbruch von einem dauerhaften Ansprechen. Das Ansprechen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei den Patienten mit Therapieabbruch wegen UE hält deutlich länger an als unter Nivolumab und die Anzahl der Patienten mit einem dauerhaften Ansprechen ist deutlich höher (Tabelle 4-65).

Zu berücksichtigen ist, dass in der Studie CA209-067 26,3 % der Patienten der Gesamtpopulation aus dem Nivolumab-Arm als Folgetherapie Ipilimumab erhielten, wogegen im Kombinations-Arm nur 6,1 % Ipilimumab erhielten (Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Folglich erhält ein großer Teil der Patienten im Verlauf der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms de facto eine Sequenztherapie aus Nivolumab gefolgt von Ipilimumab. Ipilimumab als Folgetherapie kommt insofern eine besondere Rolle zu, als dass es Teil der Kombinationstherapie ist, und somit hauptsächlich im Nivolumab-Monotherapie-Arm als subsequente Therapie in der Studie CA209-067 gewählt wird. Die Sequenz Nivolumab und dann Ipilimumab im Vergleich zur Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab ist somit vom Effekt her einem Cross-over gleichzusetzen. Es zeigt sich, dass diese Sequenz auch im Versorgungsalltag Einsatz findet [6].

In der Studie CA209-064, in der die Effektivität und Verträglichkeit einer Sequenztherapie aus Nivolumab gefolgt von Ipilimumab gegenüber Ipilimumab gefolgt von Nivolumab untersucht wurde, zeigte sich insgesamt eine erhöhte Rate an UE unter den Sequenztherapien [7, 49]. In der Gruppe mit Nivolumab gefolgt von Ipilimumab hatten 50 % (95 %-KI: 37,6; 62,4) der Patienten ein UE Grad 3-5 beim ersten Erhebungszeitpunkt in Woche 25. Zu beachten ist, dass es sich in der Studie um eine geplante Therapiesequenz von Nivolumab und dann Ipilimumab und nicht um einen Therapiewechsel aufgrund eines Progresses wie in der Studie CA209-067 oder im Versorgungsalltag handelt. Dennoch ist die erhöhte Belastung der Patienten durch UE unter Sequenztherapien für die Einordnung der im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse zur Verträglichkeit für die Kombinationstherapie, sowie für die Übertragung der Ergebnisse auf die Versorgungsrealität, einzubeziehen. So ist unabhängig davon, ob in erster Therapielinie Nivolumab als Monotherapie eingesetzt wird und nach Progress als Folgetherapie Ipilimumab oder in erster Therapielinie direkt Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, eine erhöhte Belastung durch UE für einen großen Teil der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im Laufe der Behandlung unumgänglich. Das Progressionsfreie Überleben und das Ansprechen ist unter der Kombinationstherapie gegenüber Nivolumab allerdings deutlich besser (Tabelle 4-23, Tabelle 4-27). Daher ist der Einsatz der Kombinationstherapie in erster Therapielinie zu bevorzugen, um einen Progress unter Nivolumab und einer daraufhin erforderlichen Folgetherapie, d.h. für einen großen Teil der Patienten eine Sequenztherapie aus Nivolumab gefolgt von Ipilimumab, mit einer ebenso erhöhten Belastung durch UE zu vermeiden.

Auch für die Gesamtschau der Ergebnisse zum Gesamtüberleben gegenüber den Ergebnissen zur Verträglichkeit spielt dieser Aspekt des betrachteten Vergleichs eine bedeutende Rolle, da in der RCT CA209-067 aufgrund der jeweiligen Operationalisierungen für den Endpunkt Gesamtüberleben die Effekte der Folgetherapien miterfasst wurden, dies für den Endpunkt Verträglichkeit jedoch nicht der Fall ist (Abschnitte 4.2.5.2, 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.6). Somit entsteht eine Imbalance bei der Interpretation der Ergebnisse der Studie zu Ungunsten der Kombinationstherapie; der Vorteil beim Gesamtüberleben scheint geringer, der Nachteil bei der Verträglichkeit größer. Seitens der EMA wird die Verzerrung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben durch Folgetherapien ebenso als eine für die Bewertung der

Behandlungseffekte der Kombinationstherapie gegenüber der Nivolumab-Monotherapie zu berücksichtigende Thematik angesehen [11].

Des Weiteren ist das Nebenwirkungsprofil der als Monosubstanzen zugelassenen Immunonkologika Nivolumab und Ipilimumab bereits über viele Jahre hinweg gut untersucht [1, 4, 8]. Das Nebenwirkungsprofil der beiden Immunonkologika in Kombination wurde in klinischen Studien, u.a. in der in diesem Dossier dargestellten Studie CA209-067 sowie in der im ersten Dossier zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 07.06.2016 dargestellten Studie CA209-069, umfangreich erfasst und analysiert [33, 34, 44, 45, 50-52]. Aus diesen Untersuchungen und den daraus gewonnenen Erfahrungen im Umgang mit UE konnten wirkungsvolle Behandlungsalgorithmen abgeleitet werden [1, 4]. Diese haben sich in der klinischen Routine, v.a. beim Einsatz der Einzelsubstanzen, über eine lange Zeit bewährt und stellen eine wertvolle Grundlage für den Umgang mit den UE unter der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab dar. Die Untersuchung der Nebenwirkungsprofile von Nivolumab und Ipilimumab und deren Kombination ist auch zukünftig Gegenstand umfassender Forschungsaktivitäten von B-MS. Detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit UE unter der Kombinationstherapie sind in der Fachinformation von Nivolumab [1] sowie in den gemäß Risk Management Plan erstellten und vom PEI genehmigten Arztbroschüre [9] und der Patientenkarte [10] zu finden. Diese Informationen sind in Abschnitt 3.4 in Modul 3 E vom 14.06.2017 umfangreich dargestellt.

Der Umgang mit UE im Rahmen der Therapie mit Immunonkologika wie dem PD-1-inhibierenden Antikörper Nivolumab und dem CTLA-4-inhibierenden Antikörper Ipilimumab steht insgesamt im Fokus der aktuellen Forschung, um einen möglichst großen Therapieerfolg mit diesen v.a. bezüglich des Gesamtüberlebens effektiven Wirkstoffklassen erzielen zu können. Eine frühzeitige Diagnose der UE und deren frühzeitige Behandlung ist dabei in der klinischen Praxis für den Therapieerfolg mit Immunonkologika essentiell [8]. Dieses geeignete Management im Umgang mit UE (d.h. intensive Beobachtung des Patienten, frühzeitige Diagnose und frühzeitige und konsequente Behandlung der UE) kann u.U. einen Therapieabbruch wegen UE verhindern. Im Falle einer Unterbrechung der Therapie aufgrund von UE besteht nach deren erfolgreicher Behandlung, i.d.R. mit Glucocorticoiden bei irUE, die Option, die Therapie fortzuführen [8]. Dies muss allerdings im Einzelfall nach dem Zustand des Patienten und dem Schweregrad des UE unter Beachtung der diesbezüglichen Angaben in der Fachinformation entschieden werden [1]. Mit Ausnahme der endokrinen irUE sind die Ereignisse bei schneller und konsequenter Anwendung der bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement zumeist reversibel. Irreversible endokrine UE können in aller Regel mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden [1, 8]. Somit bedürfen die UE, die unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auftreten, einer besonderen Beachtung und einer intensiven Betreuung und Beobachtung der Patienten. Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE dann aber im Allgemeinen nicht zwangsweise therapielimitierend.

Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene wurde eine Reihe von Limitationen berücksichtigt ([5], Abschnitt 4.2.5.5). Demnach sind die Ergebnisse insbesondere dann nicht interpretierbar, wenn bestimmte Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen oder keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation vorliegt. In diesen Fällen ist daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Belege für eine Effektmodifikation (Abschnitt 4.3.1.3.2). 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.

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

Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor im Vergleich zu Nivolumab

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab sind folgende Ergebnisse maßgeblich (Tabelle 4-131):

- Mortalität: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Gesamtüberleben
- Verträglichkeit: Hinweis auf einen geringen Schaden für Jegliches UE sowie Hinweis auf einen erheblichen Schaden für UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE

Es ergibt sich somit in einer Kategorie laut AM-NutzenV (Mortalität) ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Nivolumab. In den Kategorien Morbidität und Lebensqualität ist ein Zusatznutzen nicht nachgewiesen. In der Kategorie Verträglichkeit ergibt sich ein erheblicher Schaden.

Der positive Trend für einen Vorteil beim Gesamtüberleben für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, der durch die noch nicht erreichte mediane Überlebenszeit, die 24-Monats-Überlebensraten und den Zeitverlauf der HR bestätigt wird, muss zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der noch zu kurzen Beobachtungsdauer zum Endpunkt Gesamtüberleben für den Vergleich Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab unabdingbar zusammen mit den weiteren in der Onkologie akzeptierten und relevanten Endpunkten betrachtet werden. Hierbei ist zum einen eine deutliche Verbesserung beim Progressionsfreien Überleben sowie der Objektiven Ansprechrate durch Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zu nennen. Ebenso zeigte sich eine erhebliche Verbesserung beim partiellen Ansprechen. Die Vorteile beim PFS und dem objektiven Ansprechen sind insbesondere bei noch unreifen Ergebnissen zum Gesamtüberleben

aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer für eine immunonkologische Therapie mit eher langfristigen Wirkungsaspekten von großer Bedeutung. Zudem spielt das Ansprechen auf die Therapie für den klinischen Einsatz der Kombinationstherapie aus Sicht der Ärzte gerade in der Erstlinientherapie eine entscheidende Rolle. Insgesamt bedeutet dies schon derzeit einen klinisch relevanten Nutzen, der erst anhand reiferer Daten zum Gesamtüberleben zukünftig zu quantifizieren ist.

Dem derzeitig noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität steht der erhebliche Schaden in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber. Für den Zusatznutzen in der Gesamtschau sind hinsichtlich des Schadens in der Kategorie Verträglichkeit folgende Aspekte von Bedeutung:

- Es gibt keinerlei Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität durch die UE im Vergleich zu Nivolumab.
- UE treten primär in den ersten 3 bis 6 Monaten während der Kombinationsphase auf. Danach treten insgesamt sehr wenig UE auf, und die Anzahl ist entsprechend der Nivolumab-Monotherapie.
- Ein großer Teil der Patienten, der die Therapie wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab sehr früh abbricht, profitiert auch nach Therapieabbruch von einem lang anhaltenden Ansprechen.
- Ein großer Teil der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom erhält im Laufe der Behandlung nach Progress unter einem PD-1-inhibierenden Antikörper als Folgetherapie Ipilimumab [6] und somit de facto eine Sequenztherapie aus PD-1-inhibierendem Antikörper gefolgt von Ipilimumab, die ebenfalls mit einer erhöhten Belastung der Patienten durch UE verbunden ist [7].
- Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab und Ipilimumab ist über viele Jahre hinweg gut untersucht [1, 4, 8] und auch zukünftig Gegenstand umfassender Forschungsaktivitäten von B-MS. Aus den daraus gewonnenen Erfahrungen konnten bereits wirkungsvolle Behandlungsalgorithmen abgeleitet werden [1, 4], die sich in der klinischen Routine über eine lange Zeit bewährt haben und eine wertvolle Grundlage für den Umgang mit den UE unter der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab darstellen.
- Umfangreiche Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit UE der Kombinationstherapie sind in der Fachinformation von Nivolumab [1] sowie in den gemäß Risk Management Plan erstellten und vom PEI genehmigten Arztbroschüre [9] und Patientenkarte [10] zu finden.
- Ein geeignetes Management im Umgang mit UE in der klinischen Praxis (intensive Beobachtung des Patienten, frühzeitige Diagnose sowie frühzeitige und konsequente Behandlung der UE) kann u.U. einen Therapieabbruch wegen UE verhindern.

- Im Falle einer Unterbrechung der Therapie aufgrund von UE besteht nach deren erfolgreicher Behandlung, i.d.R mit Glucocorticoiden bei irUE, die Option, die Therapie fortzuführen [8]. Dies muss allerdings im Einzelfall nach dem Zustand des Patienten und dem Schweregrad des UE unter Beachtung der diesbezüglichen Angaben in der Fachinformation entschieden werden [1].

- Mit Ausnahme der endokrinen irUE sind die Ereignisse bei schneller und konsequenter Anwendung der bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement zumeist reversibel. Irreversible endokrine UE können in aller Regel mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden [1, 8].

Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend. Weiterhin gehen die UE im Allgemeinen nicht mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu Nivolumab einher.

Resultierend insbesondere aus der noch zu kurzen Beobachtungsdauer für den Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab ist eine abschließende Beurteilung der positiven und negativen Effekte anhand der bis dato vorliegenden Ergebnisse aus der Studie CA209-067 noch nicht möglich. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen einen positiven Trend für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, der durch das noch nicht erreichte mediane Überleben, den numerischen Vorteil bei der 24-Monats-Überlebensrate und die HR im Zeitverlauf sowie die signifikanten Vorteile für das Progressionsfreie Überleben und die Objektive Ansprechrate bestätigt wird. Etwas reifere Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden zeitnah auf Basis des im Mai 2017 erfolgten 36-Monats-Datenschnitts vorliegen. Das insbesondere durch die langfristigen Wirkungsaspekte des immunonkolgischen Therapieansatzes begründete Erfordernis einer mehrjährigen Beobachtungsdauer könnte mit dem voraussichtlich nach 5 Jahren Nachbeobachtung erfolgenden Datenschnitt erfüllt werden. Auch die EMA weist auf den hohen Anteil zensierter Patienten (59 % im Nivolumab+Ipilimumab-Arm) in der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt des 28-Monats-Datenschnitts im September 2016 hin und fordert deshalb die Einreichung der Daten aus dem Datenschnitt nach 5 Jahren Nachbeobachtung, sobald diese vorliegen [11]. Zum jetzigen Zeitpunkt wird der Zusatznutzen somit in der Gesamtschau noch als „nicht quantifizierbar“ eingestuft.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

In der Gesamtschau ergibt sich derzeit ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei der Behandlung von therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor, da es sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab für den Endpunkt Mortalität insgesamt um eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens handelt, insbesondere durch einen positiven Trend für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des Langzeitüberlebens sowie eine Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens und einem verbesserten Ansprechen.

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 4-132: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor(1)	Nicht quantifizierbar (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (1) Der Zusatznutzen für die Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor wird anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation abgeleitet.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Entfällt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.3.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Entfällt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Entfällt.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). 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 2006[15]) 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%-

[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.*

Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) 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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Entfällt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie CA209-067

- Studienberichte [33, 34, 43]
- Studienregistereinträge [39-42]
- Publikationen [44, 45]
- Post-hoc-Auswertungen durch B-MS für das vorliegende Dossier
  - Abschnitt 4.3.1.2
  - Abschnitt 4.3.1.3
  - Anhang 4-G
  - Vollständige Darstellung der Subgruppenanalysen [37]

[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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: Juni 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 09.06.2017.

2. 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 (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab). Vom 15. Dezember 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2792/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

3. 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 (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab). Vom 15. Dezember 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4100/2016-12-12_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_TrG.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

4. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2016. 2016. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 26.05.2017.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. 2015. Adresse: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html. Aufgerufen am: 29.05.2017.

6. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. European Journal of Cancer. 2017;75:47-55.

7. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingluff CL, Jr., Lawrence DP, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncology. 2016;17(7):943-55.

8. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grunwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. Cancer Treatment Reviews. 2016;45:7-18.

9. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO®, Leitlinien für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen; RMP-Broschüre für Ärzte; Stand: Mai 2017. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2017.

10. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO®, Patientenkarte; Stand: Mai 2017. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2017.

11. European Medicines Agency. Type II variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. 18 May 2017. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0032. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017.

12. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 24.05.2017.

13. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2017. 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 24.05.2017.

14. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(36):6199-206.

15. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2017. Adresse: https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.01.2017 B3, BAnz AT 24.02.2017 B1 in Kraft getreten am 20. Januar 2017. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1331/VerfO_2016-10-20_iK-2017-01-20.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

17. 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. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

18. 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. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials [Internet]. 2012. Adresse:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

19. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. On behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels; 2001.

20. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(5):365-76.

21. 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. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

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 -Crizotinib. Vom 2. Mai 2013. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

23. 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 -Ruxolitinib. Vom 7. März 2013. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_TrG.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

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 -Ruxolitinib. Vom 6. November 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden, Wirkstoff: Riociguat. Datum der Veröffentlichung: 1. August 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-493/1_Nutzenbewertung%20G-BA_Riociguat.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 203, Stand:

23.12.2013. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

27. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.

28. 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. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

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 - Nintedanib. Vom 18. Juni 2015. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3248/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_TrG.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

30. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncology. 2015;16(4):375-84.

31. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial; Supplementary appendix. Lancet Oncology. 2015;16(4):375-84.

32. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(1):139-44.

33. Bristol-Myers Squibb. NIVOLUMAB Interim Clinical Study Report for Study CA209067; A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF NIVOLUMAB MONOTHERAPY OR NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB VERSUS IPILIMUMAB MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA; Report Date: 19.06.2015. 2015.

34. Bristol-Myers Squibb. NIVOLUMAB Final Clinical Study Report for Study CA209067. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF NIVOLUMAB MONOTHERAPY OR NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB VERSUS IPILIMUMAB MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA; Report Date: 14.12.2016. 2016.

35. Bristol-Myers Squibb. CORE SAFETY STATISTICAL ANALYSIS PLAN FOR MULTIPLE INDICATIONS; NIVOLUMAB PROGRAM; PROTOCOLS CA209; VERSION # 4.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 432; Stand: 12.09.2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1534/2016-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab_D-241.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

37. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Subgruppenanalysen. Nivolumab (Opdivo). Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen; Stand: 14.06.2017. 2017.

38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Entwurf für Version 5.0 vom 07.12.2016. 2016. Adresse: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-5_final.pdf. Aufgerufen am: 31.05.2017.

39. clinicaltrials.gov. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067); Full Text View. NCT01844505 [Internet]. 2017. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01844505. Aufgerufen am: 30.05.2017.

40. ICTRP WHO. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma. EUCTR2012-005371-13-BE [Internet]. 2017. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005371-13-BE. Aufgerufen am: 30.05.2017.

41. EUCTR. A Phase 3, Randomized, Double- Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma, Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01, version 1.0, dated 19-Mar-2013; Protocol Amendment Number 03 - Germany Specific, version 1.0, dated 16-Apr-2013; Protocol Amendment Number 09 – Germany Specific, version 1.0, dated 15-Jul-2015; CheckMate 067. 2012-005371-13 [Internet]. 2017. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13. Aufgerufen am: 30.05.2017.

42. PharmNet.Bund. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma; CheckMate 067. 2012-005371-13 [Internet]. 2016. Adresse: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html. Aufgerufen am: 30.05.2017.

43. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Addendum 01 for Interim Clinical Study Report for Study CA209067; PD-L1 Results Using a Validated IHC Assay; A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF NIVOLUMAB MONOTHERAPY OR NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB VERSUS IPILIMUMAB

MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA; Report Date: 18.06.2015. 2015.

44. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. New England Journal of Medicine. 2015;373(1):23-34.

45. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma; Supplementary Appendix. New England Journal of Medicine. 2015;373(1):23-34.

46. Livingstone E, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Hauschild A, Rompel R, Trefzer U, et al. Actual practice of melanoma follow-up and treatment in Germany: results of a prospective, longitudinal cohort study. British Journal of Dermatology. 2015;172(6):1646-50.

47. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE; STUDIES IN SUPPORT OF SPECIAL POPULATIONS: GERIATRICS E7; Current Step 4 version dated 24 June 1993. This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA [Internet]. 1993. Adresse: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf. Aufgerufen am: 31.05.2017 19.06.2015].

48. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. New England Journal of Medicine. 2012;366(26):2443-54.

49. clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. 2017. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01783938. Aufgerufen am: 29.05.2017.

50. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (OPDIVO). Modul 4E. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; Stand: 07.06.2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1533/2016-06-07_Modul4E_Nivolumab.pdf. Aufgerufen am: 26.05.2017.

51. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. New England Journal of Medicine. 2015;372(21):2006-17.

52. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Final Clinical Study Report for Study CA209069; A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE BLINDED STUDY OF NIVOLUMAB

(BMS-936558) IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB VS IPILIMUMAB ALONE IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED, UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA; Report Date: 05.12.2014. 2014.

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	21.03.2017
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"	1047
2	nivolumab [Supplementary Concept]	297
3	ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR "mdx-010" OR mdx010 OR "mdx 101" OR "mdx-101" OR mdx101 OR "bms 734016" OR "bms-734016" OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody"	2.711
4	ipilimumab [Supplementary Concept]	874
5	**(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)**	**396**
6	Melanoma [Mesh]	81.897
7	melanoma [tiab] OR melanomas [tiab]	97.097
8	**#6 OR #7**	**111.883**
9	randomized controlled trial [pt]	430.312
10	controlled clinical trial [pt]	516.768
11	randomized [tiab]	403.745
12	placebo [tiab]	183.022
13	drug therapy [sh]	1.910.535
14	randomly [tiab]	268.056
15	trial [tiab]	459.510
16	groups [tiab]	1.688.050
17	**#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16**	**3.988.384**
18	animals [mh] NOT humans [mh]	4.308.733
19	**#17 NOT #18**	**3.444.932**
20	**#5 AND #8 AND #19**	**129**

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid SP
Datum der Suche	21.03.2017
Zeitsegment	1974 to 2017 March 20
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 treatmenr studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp nivolumab/	3.701
2	(nivolumab or opdivo or "bms-936558" or "mdx-1106" or "ono-4538").ti,ab.	1.671
3	exp ipilimumab/	7.093
4	(ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR "mdx-010" OR mdx010 OR "mdx 101" OR "mdx-101" OR mdx101 OR "bms 734016" OR "bms-734016" OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody").ti,ab.	3.186
5	**(1 or 2) and (3 or 4)**	**2.082**
6	exp melanoma/	136.083
7	(melanoma or melanomas).ti,ab.	128.042
8	**6 or 7**	**160.585**
9	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1.427.290
10	**5 and 8 and 9**	**238**

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	21.03.2017
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	nivolumab or opdivo or "bms-936558" or "mdx-1106" or "ono-4538"	260
2	ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR "mdxctla4" OR "mdx 010" OR "mdx-010" OR "mdx010" OR "mdx 101" OR "mdx-101" OR "mdx101" OR "bms 734016" OR "bms-734016" OR "bms734016" OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody"	351
3	**#1 and #2**	**110**
4	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1.280
5	(melanoma or melanomas):ti,ab,kw	3.166
6	**#4 or #5**	**3.168**
7	**#3 and #6**	**73**
	Kategorie "trials"	**72**

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), 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	21.03.2017
Suchstrategie[a]	melanoma [DISEASE] AND (nivolumab OR opdivo OR "bms-936558" OR "mdx-1106" OR "ono-4538") [TREATMENT] AND (ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR "mdx-010" OR mdx010 OR "mdx 101" OR "mdx-101" OR mdx101 OR "bms 734016" OR "bms-734016" OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody") [TREATMENT]
Treffer	**51**
[a]: Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über „Expert Search“ durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y).	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	21.03.2017
Suchstrategie	Advanced Search - Recruitment status: All - Conditions: melanoma - 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	**164** Einträge zu **75** Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21.03.2017
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 (ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR mdx-ctla-4 OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR mdx-010 OR mdx010 OR "mdx 101" OR mdx-101 OR mdx101 OR "bms 734016" OR bms-734016 OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody") AND melanoma*
Treffer	**9**
[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	21.03.2017
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 melanom* [Medical condition]
Treffer (1)	**7**
Suchstrategie (2)	Nivolumab [Title] ODER Opdivo [Title] ODER BMS-936558 [Title] ODER MDX-1106 [Title] ODER ONO-4538 [Title] UND melanom* [Medical condition]
Treffer (2)	**7**
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 melanom* [Medical condition]
Treffer (3)	**7**
Treffer (1-3)[a]	**7**
[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

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	Anonym Nivolumab (Opdivo) plus ipilimumab (Yervoy) for metastatic melanoma. Med Lett Drugs Ther. 2015. Vol 57 (1483). 168.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
2	Brower Combination immunotherapy breakthrough for melanoma. Lancet Oncol. 2015. Vol 16 (7). e318.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
3	Garber Beyond ipilimumab: new approaches target the immunological synapse. J Natl Cancer Inst. 2011. Vol 103 (14). 1079-82.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
4	Jenks Melanoma treatment's changing landscape. J Natl Cancer Inst. 2014. Vol 106 (6). dju176.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
5	Ledford Cancer treatment: The killer within. Nature. 2014. Vol 508 (7494). 24-6.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
6	Tarhini Still leading the charge in immunotherapy. ONCOLOGY (United States). 2015. Vol 29 (7). .	A8, Datenquelle nicht erfüllt
7	Weintraub Drug development: Releasing the brakes. Nature. 2013. Vol 504 (7480). S6-8.	A8, Datenquelle nicht erfüllt

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
01	clinicaltrials.gov. Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176474. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. NCT02626962 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626962. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. NCT02731729 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma. NCT02519322 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519322. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
05	clinicaltrials.gov. Study of Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Melanoma. NCT02970981 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970981. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. A Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Melanoma. NCT02905266 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905266. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
07	clinicaltrials.gov. Nivolumab Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Treatment for Patients With Advanced Melanoma. NCT02599402 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599402. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
08	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Compared to Nivolumab or Ipilimumab Alone in Treatment of Patients After Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. NCT03068455 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068455. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
09	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab by Itself.	A5, Studientypen nicht erfüllt

	NCT02320058 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320058. Aufgerufen am: 21.03.2017.	
10	clinicaltrials.gov. A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Checkpoint Blockade Plus External Beam Radiotherapy in Subjects With Stage IV Melanoma. NCT02659540 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659540. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. A Study of Two Different Dose Combinations of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02714218 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714218. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. Real-Life Efficacy and Safety of Nivolumab Monotherapy or in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma. NCT02990611 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990611. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma. NCT01585194 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585194. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. A Biomarker Study in Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Nivolumab in Combination With Ipilimumab. NCT02978443 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978443. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial: Adjuvant Low-dose Ipilimumab + Nivolumab After Resection of Melanoma Macrometastases. NCT02941744 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941744. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01024231 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024231. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Tumors Unable to be Removed by Surgery or Metastatic Melanoma. NCT02186249 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186249. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma. NCT01621490 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437279. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Double Placebo for Stage IV Melanoma w. NED. NCT02523313 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523313. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Ipilimumab Compared With Ipilimumab Alone in the Treatment of Previously Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma. NCT01927419 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927419. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

22	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Participants With Advanced Melanoma. NCT02723006 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723006. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma (CheckMate 238). NCT02388906 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
24	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. NCT02054520 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
25	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783938. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating the Safety & Efficacy of Intra-Tumoral Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02857569 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857569. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. Microarray Prediction of Response to Nivolumab, Ipilimumab, or Combined Therapy in Subjects With Previously Untreated, Locally Advanced or Metastatic Melanoma. NCT02700971 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700971. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. RTA 408 Capsules in Patients With Melanoma - REVEAL. NCT02259231 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259231. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
29	clinicaltrials.gov. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. NCT02913417 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913417. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab. NCT02935790 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935790. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases From Melanoma. NCT02939300 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939300. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
32	clinicaltrials.gov. Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. NCT02073123 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. NCT02631447 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631447. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260). NCT02553642 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553642. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt

35	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone. NCT02736123 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736123. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
36	clinicaltrials.gov. BrUOG 324: Adjuvant Nivolumab and Low Dose Ipilimumab for Stage III and Resected Stage IV Melanoma: A Phase II Brown University Oncology Research Group Trial. NCT02656706 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656706. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
37	clinicaltrials.gov. Antiâ€PD 1 Brain Collaboration for Patients With Melanoma Brain Metastases. NCT02374242 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374242. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
38	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That is Stage IV or Stage III and Cannot Be Removed by Surgery. NCT03033576 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033576. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
39	clinicaltrials.gov. Induction Therapy With Vemurafenib and Cobimetinib to Optimize Nivolumab and Ipilimumab Therapy. NCT02968303 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968303. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
40	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02339571 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339571. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
41	clinicaltrials.gov. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. NCT02224781 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224781. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
42	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Dabrafenib, Trametinib, and/or Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. NCT01940809 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
43	clinicaltrials.gov. Optimal Neo-adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab. NCT02977052 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977052. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
44	clinicaltrials.gov. A Study of Fotemustine(FTM) Vs FTM and Ipilimumab (IPI) or IPI and Nivolumab in Melanoma Brain Metastasis. NCT02460068 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460068. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
45	clinicaltrials.gov. Multi-Centre, Retrospective, Open Label Study, to Validate ML-PrediCare by Patients With Melanoma Under 1st and 2nd Lines of Immunotherapy. NCT02581228 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
46	clinicaltrials.gov. Infliximab With Prednisone or Methylprednisolone With Prednisone Combination Treatment in Immune Related or Severe Diarrhea Patients Treated With Yervoy and/or Opdivo. NCT02763761 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763761. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
47	clinicaltrials.gov. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Sarcomas.	A5, Studientypen nicht erfüllt

	NCT02304458 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304458. Aufgerufen am: 21.03.2017.	
48	clinicaltrials.gov. Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy.. NCT02600143 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
49	clinicaltrials.gov. IL2 Imaging in Metastatic Melanoma. NCT02922283 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
50	clinicaltrials.gov. Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. NCT03009058 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
51	ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy With Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Ipilimumab or Nivolumab Monotherapy After Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. NCT03068455 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03068455. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
52	ICTRP WHO. ImmunoRad: Stratified Phase II Trial of Image Guided Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Nelfinavir and Nivolumab in Advanced Melanoma, Lung Cancer, and Renal Cell Carcinoma. NCT03050060 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050060. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
53	ICTRP WHO. Combination Therapy With Nivolumab and PD-L1/IDO Peptide Vaccine to Patients With Metastatic Melanoma. NCT03047928 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03047928. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
54	ICTRP WHO. A Phase II Randomized Study of Nivolumab (NSC-732442) With Ipilimumab (NSC-748726) or Ipilimumab Alone in Advanced Melanoma Patients Refractory to an Anti-PD1 or Anti-PD-L1 Agent. NCT03033576 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03033576. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
55	ICTRP WHO. A Phase I/Ib Study of Concurrent Intravenous and Intrathecal Nivolumab for Patients With Leptomeningeal Disease (LMD). NCT03025256 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03025256. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
56	ICTRP WHO. A Phase 1 Study of TRAIL-DR5 Antibody DS-8273a Administered in Combination With Nivolumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT02983006 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02983006. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
57	ICTRP WHO. A Phase II Study of T-VEC Followed by T-VEC + Nivolumab in Refractory T Cell and NK Cell Lymphomas, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, Merkel Cell Carcinoma, and Other Rare Skin Tumors. NCT02978625 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978625. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
58	ICTRP WHO. A Study to Estimate the Anti-Tumor Activity and Identify Potential Predictors of Response in Patients With Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Standard Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy.	A5, Studientypen nicht erfüllt

	NCT02978443 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978443. Aufgerufen am: 21.03.2017.	
59	ICTRP WHO. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Dose Escalation and Dose Expansion Study of NKTR-214 and Nivolumab in Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies.. NCT02983045 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02983045. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
60	ICTRP WHO. Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal Neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo). NCT02977052 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02977052. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
61	ICTRP WHO. A Pilot Trial of Ipilimumab With Nivolumab for Participants With Resected Stages IIIB/IIIC/ IV Melanoma. NCT02970981 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02970981. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
62	ICTRP WHO. A Feasibility Study of Sequential Hepatic Internal Radiation and Systemic Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastatic to Liver.. NCT02913417 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02913417. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
63	ICTRP WHO. A Phase II Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib in Patients With BRAF or NRAS-mutated Metastatic Melanoma. NCT02910700 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02910700. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
64	ICTRP WHO. Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02905266 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02905266. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
65	ICTRP WHO. A Phase IB Clinical Trial on Adjuvant Low-dose Ipilimumab Plus Nivolumab Following the Resection of Melanoma Macrometastases. NCT02941744 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02941744. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
66	ICTRP WHO. Phase II Trial of Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases From Melanoma. NCT02939300 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02939300. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
67	ICTRP WHO. An Open-label, Phase IB Study of NEO-PV-01 + Adjuvant With Nivolumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Carcinoma or Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. NCT02897765 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02897765. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
68	ICTRP WHO. A Randomized Phase I/II Trial Evaluating the Safety & Efficacy of Intra-Tumoral Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02857569 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02857569. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
69	ICTRP WHO. Nivolumab in Combination With High Dose Radiotherapy at Varied Tumor Sites in Advanced Melanoma and no Prior Antitumoral Treatment. NCT02799901 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02799901. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt

70	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Other Solid Tumors. NCT02771626 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02771626. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
71	ICTRP WHO. A Phase 1b Study of the Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT02935790 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935790. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
72	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 2 Study of Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. NCT02731729 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02731729. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
73	ICTRP WHO. Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone in Patients With Locally/Regionally Advanced/Recurrent Melanoma: A Randomized Efficacy, Safety and Biomarker Study. NCT02736123 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02736123. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
74	ICTRP WHO. An Open-Label, Phase 1b, Multi-Arm Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Melanoma. NCT02723006 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02723006. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
75	ICTRP WHO. A Pilot Study of Stereotactic Radiosurgery Combined With Nivolumab in Patients With Newly Diagnosed Melanoma Metastases in the Brain and Spine. NCT02716948 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716948. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
76	ICTRP WHO. A Phase 1b/2 Study to Assess the Safety and Efficacy of HBI-8000 in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Solid Tumors Including Melanoma, Renal Cell Carcinoma (RCC) and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02718066 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02718066. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
77	ICTRP WHO. Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma - CheckMate 511: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 511. EUCTR2015-004920-67-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
78	ICTRP WHO. BrUOG 324: Adjuvant Nivolumab and Low Dose Ipilimumab for Stage III and Resected Stage IV Melanoma: A Phase II Brown University Oncology Research Group Trial. NCT02656706 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02656706. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
79	ICTRP WHO. A Pilot Clinical Trial Combining PD-1 Blockade, CD137 Agonism and Adoptive Cell Therapy for Metastatic Melanoma. NCT02652455 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02652455. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt

80	ICTRP WHO. A Pilot (Phase 1) Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Checkpoint Blockade (Ipilimumab and Nivolumab) Plus External Beam Radiotherapy in Subjects With Stage IV Melanoma. NCT02659540 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659540. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
81	ICTRP WHO. A Phase I Trial of Combined immunotherapy with nivolumab and interferon-beta in Patients with advanced melanoma.. JPRN-UMIN000020222 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000023357. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
82	ICTRP WHO. A Phase 1/1b First-In-Human, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549 Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. NCT02637531 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02637531. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
83	ICTRP WHO. A Three Arms Prospective, Randomized Phase II Study to Evaluate the Best Sequential Approach With Combo Immunotherapy (Ipilimumab/Nivolumab) and Combo Target Therapy (LGX818/MEK162) in Patients With Metastatic Melanoma and BRAF Mutation. NCT02631447 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631447. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
84	ICTRP WHO. Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-PD1 Monoclonal Antibodies. NCT02626065 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626065. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
85	ICTRP WHO. Phase II Multicenter, Non Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. NCT02626962 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626962. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
86	ICTRP WHO. Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma CheckMate 401: CHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 401. NCT02599402 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02599402. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
87	ICTRP WHO. A Prospectively Designed Study to Assess the Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260). NCT02553642 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02553642. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
88	ICTRP WHO. An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of nivolumab in metastatic melanoma patients with symptomatic brain metastases. - Nivolumab in symptomatic brain metastases of melanoma origin. EUCTR2015-003199-56-NL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
89	ICTRP WHO. An Open-label, Single-arm, Phase II, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients With Symptomatic Brain Metastases. NCT02621515 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02621515. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt

90	ICTRP WHO. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma With No Evidence of Disease. NCT02523313 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02523313. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
91	ICTRP WHO. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma. NCT02519322 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519322. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
92	ICTRP WHO. Feasibility Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Stage III Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02437279. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
93	ICTRP WHO. A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma. NCT02400385 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02400385. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
94	ICTRP WHO. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease - Immuned. EUCTR2014-001167-12-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
95	ICTRP WHO. A Phase I Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib in Patients With BRAF or NRAS-mutated Metastatic Melanoma. NCT02357732 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02357732. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
96	ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk for Recurrence Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (site-specific)- dated 03-dec-2014 - CheckMate 238: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 238). EUCTR2014-002351-26-BE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
97	ICTRP WHO. Randomized Phase II/III Study of Nivolumab Plus Ipilimumab Plus Sargramostim Versus Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT02339571 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02339571. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
98	ICTRP WHO. A Multi-Center Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Subjects With Melanoma Metastatic to the Brain Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy. NCT02320058 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02320058. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
99	ICTRP WHO. A phase II study assessing the intracranial response to nivolumab and nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma brain metastases. ACTRN12614001315606 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614001315606.aspx. Aufgerufen am: 21.03.2017.	
100	ICTRP WHO. A phase II trial of nivolumab in advanced mucosal melanoma. JPRN-UMIN000015845 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018439. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
101	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers (ECHO-204). NCT02327078 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02327078. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
102	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of Nivolumab in Children, Adolescents, and Young Adults With Recurrent or Refractory Solid Tumors as a Single Agent and in Combination With Ipilimumab. NCT02304458 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02304458. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
103	ICTRP WHO. A Phase 2 Study of Glembatumumab Vedotin, an Anti-gpNMB Antibody-drug Conjugate, as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. NCT02302339 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02302339. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
104	ICTRP WHO. An Open-label, Multicenter, Dose-escalation, Phase 1b/2 Study of the Safety, Efficacy, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of RTA 408 in Combination With Ipilimumab or Nivolumab in the Treatment of Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02259231 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259231. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
105	ICTRP WHO. A Randomized Phase III Trial of Dabrafenib + Trametinib Followed by Ipilimumab + Nivolumab at Progression vs. Ipilimumab + Nivolumab Followed by Dabrafenib + Trametinib at Progression in Patients With Advanced BRAFV600 Mutant Melanoma. NCT02224781 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224781. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
106	ICTRP WHO. Expanded Access Program With Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab (Yervoy®) in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02186249 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02186249. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
107	ICTRP WHO. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody. NCT02156804 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02156804. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
108	ICTRP WHO. Expanded Access Program With Nivolumab for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Systemic Treatment Containing an Anti CTLA-4 Monoclonal Antibody (Checkmate 168: CHECKpoint Pathway for nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 168). NCT02142218 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02142218. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
109	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of the Concomitant Administration of Indoximod Plus Immune Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With	A5, Studientypen nicht erfüllt

	Advanced or Metastatic Melanoma. NCT02073123 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02073123. Aufgerufen am: 21.03.2017.	
110	ICTRP WHO. A Phase 2b Study of Immune Checkpoint Inhibition With or Without Dorgenmeltucel-L (HyperAcute Melanoma) Immunotherapy for Stage IV Melanoma Patients. NCT02054520 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02054520. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
111	ICTRP WHO. A Phase 1, Open-Label Dose Escalation First-in-Human Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Maximum Tolerated Dose, Preliminary Clinical Activity and Pharmacokinetics of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT02009449 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02009449. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
112	ICTRP WHO. A Phase I/2a Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-LAG-3 Monoclonal Antibody (BMS-986016) Administered Alone and in Combination With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody (Nivolumab, BMS-936558) in Advanced Solid Tumors. NCT01968109 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01968109. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
113	ICTRP WHO. A Sequential Safety and Biomarker Study of BRAF-MEK Inhibition on the Immune Response in the Context of Combined CTLA-4 Blockade and PD-1 Blockade for BRAF Mutant Melanoma. NCT01940809 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01940809. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
114	ICTRP WHO. Phase 2, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab vs Ipilimumab Alone in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01927419 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01927419. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
115	ICTRP WHO. An Open-Label, Randomized, Phase 2 Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma. NCT01783938 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01783938. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
116	ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01721772 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01721772. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
117	ICTRP WHO. A Randomized Open-Label Phase 3 Trial of BMS-936558 (Nivolumab) Versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy. NCT01721746 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01721746. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
118	ICTRP WHO. An Exploratory Study of the Biologic Effects of Nivolumab and Ipilimumab Monotherapy and Nivolumab in Combination With Ipilimumab Treatment in Subjects With Advanced Melanoma (Unresectable or Metastatic). NCT01621490 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01621490. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
119	ICTRP WHO. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma. NCT01585194 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01585194. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
120	ICTRP WHO. A Pilot Trial of a Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51 VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody BMS-936558 for Patients With Unresectable Stages III/IV	A5, Studientypen nicht erfüllt

	Melanoma. NCT01176461 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01176461. Aufgerufen am: 21.03.2017.	
121	ICTRP WHO. A Phase I Trial of a Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01176474. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
122	ICTRP WHO. A Phase 1b, Open-label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Combination With Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01024231 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01024231. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
123	ICTRP WHO. A Phase 1b, Open-label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of MDX-1106 in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies. NCT00730639 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00730639. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
124	ICTRP WHO. A Phase 1, Open Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients With Selected or Relapsed Malignancies. NCT00441337 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00441337. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
125	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk f.... 2014-002351-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
126	EU Clinical Trials Register. Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously .... 2015-004920-67 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
127	EU Clinical Trials Register. Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. 2016-001941-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001941-26. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
128	EU Clinical Trials Register. Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage.... 2015-001274-17 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
129	EU Clinical Trials Register. A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients wit.... 2014-004842-92 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2, Intervention nicht erfüllt

	search/search?query=eudract_number:2014-004842-92. Aufgerufen am: 21.03.2017.	
130	EU Clinical Trials Register. Phase II multicente, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipilimumab in subjects with previously untreated metastatic uveal melanoma.. 2015-004429-15 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
131	EU Clinical Trials Register. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanom.... 2014-001167-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
132	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma.. 2015-000417-44 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44. Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention nicht erfüllt
133	PharmNet.Bund. Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma. 2015-001274-17 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
134	PharmNet.Bund. Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. 2015-004920-67 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 21.03.2017.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
135	PharmNet.Bund. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease. 2014-001167-12 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 21.03.2017.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
136	PharmNet.Bund. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III(unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing After Prior TreatmentContaining an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody. 2014-001286-28 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 21.03.2017.	A5, Studientypen nicht erfüllt
137	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic MelanomaCountry specific Protocol Amendment 05, dated 09-Apr-2013.+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 20-sep-12, version 1.0. 2012-003718-16 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-	A2, Intervention nicht erfüllt

	bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 21.03.2017.	
138	PharmNet.Bund. A Randomized Open-Label Phase III Trial of BMS-936558 versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 TherapyPharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 07-aug-12, version 1.0;Protocol Amendment Number 07 - Germany Specific. 2012-001828-35 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 21.03.2017.	A2, Intervention 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 4-133 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 4-133 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-067

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel ist der Vergleich des PFS (Progression Free Survival) und des OS (Overall Survival) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom unter einer Nivolumab-Monotherapie vs. einer Ipilimumab-Monotherapie und unter einer Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab vs. einer Ipilimumab-Monotherapie. Hypothese: Die Behandlung mit einer Nivolumab-Monotherapie oder einer Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab verlängert bei Patienten mit nicht vorbehandeltem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom das PFS und das OS im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Ipilimumab-Monotherapie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, parallele, doppelblinde Studie der Phase III Randomisierung in 3 Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach dem PD-L1 Status [positiv (≥ 5 %) vs. negativ (< 5 %)/nicht quantifizierbar), BRAF Status (BRAF-mutiert vs. BRAF-wildtyp), und der Metastasierung (M0/M1a/M1b vs. M1c): Nivolumab (Arm A) oder Nivolumab+Ipilimumab (Arm B) oder Ipilimumab (Arm C)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Mit dem Amendment 08 vom 19.05.2015 wurde eine zukünftige Sammlung von Überlebensdaten über den im Protokoll

		definierten Zeitraum hinaus ermöglicht. Außerdem wurde eine Aktualisierung im Appendix 5 (Methoden zur Verhütung) und eine Änderung der Berichterstattung von Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SUE) vorgenommen. Mit dem Amendment 07 vom 16.01.2015 wurde die Sammlung von Röntgenbildern ergänzt, um eine retrospektivem Bewertung durch ein unabhängiges radiologisches Bewertungskomitee zu ermöglichen. PFS als co-primärer Endpunkt mit Amendment 06 vom 27.06.2014 ergänzt. Mit Amendment 04 vom 20.08.2013 wurde die Empfehlung einer optionalen Tumorbiopsie im Falle der Weiterbehandlung trotz Progression aufgenommen, um relevante Biomarker einschließlich BRAF Status und potentielle Resistenzmechanismen untersuchen zu können. Zusätzlich wurde u.a. die palliative Radiotherapie und Chirurgie zugelassen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre • ECOG-Status 0 oder 1 • nicht vorbehandeltes, histologisch bestätigtes nicht resezierbares Melanom Stadium III oder Stadium IV nach AJCC-Staging-System; eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante Melanomtherapie war erlaubt, sofern sie mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung beendet und alle damit verbundenen unerwünschten Ereignisse entweder zum Ausgangszustand zurückgegangen waren oder sich stabilisiert hatten • anhand von RECIST 1.1 messbare Erkrankung • Vorliegen einer Tumorgewebeprobe eines nicht resezierbaren oder metastasierten Krankheitsortes für Biomarker-Analysen; Klassifizierung in PD-L1 positiv (≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbung) oder negativ (< 5 % der Tumorzellmembranfärbung)/nicht quantifizierbar • bekannter BRAF-V600-Mutationsstatus oder Einwilligung

		in BRAF-V600-Mutationsstatus-Test Ausschlusskriterien: • Aktive Hirnmetastasen oder Leptomeningealmetastasen • Okulares Melanom • Aktive Autoimmunerkrankungen • weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte und bestimmter Begleitmedikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in USA, Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Irland, Israel, Italien, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Polen, Spanien, Schweden, Schweitz, United Kingdom
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Nivolumab (Arm A):</u> Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen+Ipilimumab-Placebo in Woche 1 und 4 sowie Nivolumab-Placebo in Woche 4 von Zyklus 1 und 2 <u>Nivolumab+Ipilimumab (Arm B):</u> Nivolumab 1 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen plus Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen, danach Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen sowie Nivolumab-Placebo in Woche 3 und 5 von Zyklus 1 und 2 <u>Ipilimumab (Arm C):</u> Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen sowie Nivolumab-Placebo in Woche 1, 3, 4, 5 von Zyklus 1 und 2 und danach alle 2 Wochen
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	Primäre Endpunkte: • OS (Nivolumab-Monotherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie und Nivolumab-Ipilimumab-Kombitherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie) • PFS (Nivolumab-Monotherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie und Nivolumab-Ipilimumab-Kombitherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie) Sekundäre Endpunkte: • ORR (Nivolumab-Monotherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie und Nivolumab-Ipilimumab-Kombitherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie)

		• OS, PFS, ORR (Nivolumab-Ipilimumab-Kombitherapie vs. Nivolumab-Monotherapie) • gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 Explorative Endpunkte: • DOR • TTOR • Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) • Immunogenität von Nivolumab und Nivolumab-Ipilimumab-Kombination • Pharmakokinetik, Interaktionen zwischen Nivolumab und Ipilimumab sowie expositionsabhängige Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte • Biomarker • Effekte genetischer Variationen • Generische Lebensqualität mittels EuroQoL EQ-5D sowie WPAI:GH • Änderungen des EuroQoL EQ-5D während Behandlung und Follow-up 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 Absetzten der Studienmedikation alle 3 Monate persönlich oder per Telefonkontakt. PFS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und erstem Datum dokumentierter Progression oder Tod, je nachdem was früher auftritt. Tumorassessments nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST v1.1) mittels CT oder MRT begannen 12 Wochen nach Randomisierung und wurden während des ersten Jahres alle 6 Wochen durchgeführt, danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Absetzen der Therapie, je nachdem was später auftrat.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	PFS als co-primärer Endpunkt mit Amendment 06 vom 27.06.2014 ergänzt.
7	Fallzahl	

7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Etwa 915 Patienten waren zur Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 in die drei Studienarme vorgesehen. Diese Fallzahl ergab sich aus der Festlegung der alpha-Level für die co-primären Endpunkte von 0,01 für PFS und 0,04 für OS. Die formalen Analysen von PFS und OS waren zeitversetzt geplant. Für jeden Vergleich des PFS ergab sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 9 Monaten eine Power von etwa 83 %, ein HR von 0,71 bei einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,005 zu entdecken. Die Schätzung in den statistischen Modellen basierte für den Kontrollarm auf den Daten der Studie MDX010-20 (266 Ereignisse) und für die experimentellen Arme der Studie CA209-038 (223 Ereignisse pro Gruppe). Für jeden Vergleich des OS ergab sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 28 Monaten eine Power von etwa 99 %, ein HR von 0,65 bei einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,02 zu entdecken. Die Schätzung in den statistischen Modellen basierte für den Kontrollarm auf den Daten der Studie MDX010-20 (240 Ereignisse) und für die experimentellen Arme der Studie CA209-003 (202 Ereignisse pro Gruppe).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die PFS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten 9 Monate lang im Follow-up beobachtet wurden, wobei das Minimum bei 6 Monaten lag. Die OS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten 28 Monate lang im Follow-up beobachtet wurden, wobei das Minimum bei 22 Monaten lag.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung in die 3 Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach dem PD-L1 Status [positiv (≥ 5 %) vs. negativ (< 5 %)/nicht quantifizierbar), BRAF Status (BRAF-mutiert vs. BRAF-wildtyp), und der Metastasierung (M0/M1a/M1b vs. M1c). Blockrandomisierung innerhalb jedes Stratums mittels IVRS

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 „subject number“ durch ein IVRS. Sofern alle Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden die Patienten durch das IVRS stratifiziert randomisiert. Aufgrund medizinischer Notwendigkeit oder Schwangerschaft erforderliche Entblindung wurde in einem kumulativen Report dokumentiert.
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?	Zuteilung der „subject number“ und Randomisierung mittels 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 die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten waren verblindet. Bei Progress und Absetzen der Studienmedikation wurde der Patient durch IVRS entblindet. b) Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Bei Progress und Absetzen der Studienmedikation wurden die Prüfärzte durch IVRS entblindet. c) Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u.a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse verblindet. In jedem Studienzentrum gab es einen nicht-verblindeten Pharmazeuten zur Beaufsichtigung der Medikamentenbereitstellung und der nicht-verblindeten Studiendokumentation Bestimmte Bioanalytiker von B-MS waren unverblindet, um unnötige bioanalytische Probenuntersuchungen zu minimieren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nivolumab-Placebo und Ipilimumab-Placebo wurden in derselben Art und Weise angewendet wie Nivolumab und Ipilimumab.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die formalen Analysen von PFS und OS wurden zeitversetzt durchgeführt. Die PFS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten 9 Monate lang im Follow-up beobachtet wurden, wobei das Minimum bei 6 Monaten lag. Die OS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten 28 Monate lang im Follow-up beobachtet wurden, wobei das Minimum bei 22 Monaten lag.

		Für jeden Vergleich des PFS ergab sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 9 Monaten eine Power von etwa 83 %, ein HR von 0,71 bei einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,005 zu entdecken. Die Schätzung in den statistischen Modellen basierte für den Kontrollarm auf den Daten der Studie MDX010-20 (266 Ereignisse) und für die experimentellen Arme der Studie CA209-038 (223 Ereignisse pro Gruppe). Für jeden Vergleich des OS ergab sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 28 Monaten eine Power von etwa 99 %, ein HR von 0,65 bei einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,02 zu entdecken. Die Schätzung in den statistischen Modellen basierte für den Kontrollarm auf den Daten der Studie MDX010-20 (240 Ereignisse) und für die experimentellen Arme der Studie CA209-003 (202 Ereignisse pro Gruppe). Bei diskreten Variablen wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten in jeder Kategorie je nach Behandlungsarm gruppiert und summiert. Für kontinuierliche Variable wurden jeweils Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum je nach Behandlungsarm bestimmt. Die Time-to-event-Endpunkte (OS, PFS, TTOR, DOR) wurden nach Kaplan-Meier geschätzt. Der Median und sein 95%-Konfidenzintervall wurden möglichst nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet, unter Einsatz der log-log-Transformation für das Konfidenzintervall. Raten zu festen Zeitpunkten (z.B. OS 12 Monate) leiten sich aus der Kaplan-Meier-Schätzung mit den korrespondierenden log-log-transformierten Konfidenzintervallen ab. Konfidenzintervalle von binomialen Verhältnissen wurden nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Die Primäranalyse des PFS wurde als 2-seitiger log-rank-Test stratifiziert nach PD-L1 Status, Metastasierungs-Stadium und BRAF Status im Vergleich der beiden experimentellen Arme jeweils mit der Kontrollgruppe durchgeführt. Die HR mit 2-seitigem 99,5%-Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Modellierung mit der Behandlungsgruppe als einziger Kovariate, stratifiziert nach den genannten Faktoren, errechnet. Deskriptiv wurde zusätzlich das

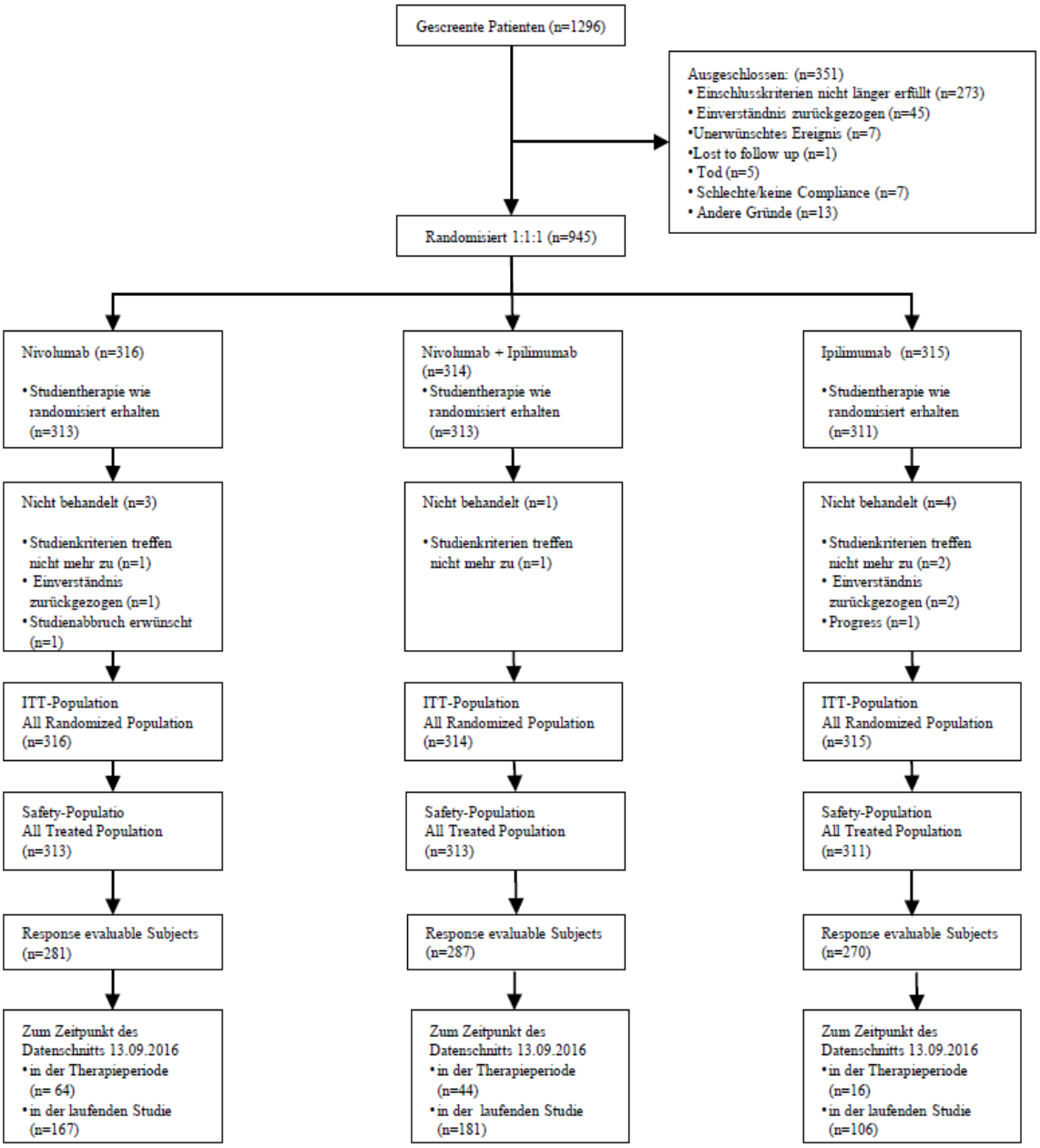
		HR mit 2-seitigem 95%-Konfidenzintervall der Differenz zwischen den beiden experimentellen Armen ermittelt. Die Differenzen der ORR zwischen zwei Behandlungsarmen und ihre 2-seitigen Konfidenzintervalle wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode bestimmt, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren PD-L1 Status, Metastasierungs-Stadium und BRAF Status. Die Primäranalyse des OS wurde als 2-seitiger log-rank-Test stratifiziert nach PD-L1 Status, Metastasierungs-Stadium und BRAF Status im Vergleich der beiden experimentellen Arme jeweils mit der Kontrollgruppe (aufgrund der Multiplizität unter Verwendung des Hochberg-Verfahrens) durchgeführt. Die HR mit 2-seitigem 98%-Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Modellierung mit der Behandlungsgruppe als einziger Kovariate, stratifiziert nach den genannten Faktoren, errechnet. Deskriptiv wurde zusätzlich das HR mit 2-seitigem 95%-Konfidenzintervall der Differenz zwischen den beiden experimentellen Armen ermittelt. Zur Auswertung der PD-L1-Expression als potentiellem prädiktivem Biomarker für PFS und OS wurden deskriptive Analysen durchgeführt. Die Daten aus EORTC QLQ C-30 wurden jeweils nach Zeitpunkt und für jede Behandlungsgruppe in deskriptiver Statistik zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren verschiedene modifizierte PFS Sensitivitätsanalysen geplant. Es waren eine Reihe von Subgruppenanalysen des PFS geplant. Hinsichtlich OS waren Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen und multivariate Analysen geplant.
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	a) mit Datenschnitt 13.09.2016: Total n = 945 Nivolumab n = 316 Nivolumab+Ipilimumab n = 314 Ipilimumab n = 315 b) mit Datenschnitt 13.09.2016: Total n = 937 Nivolumab n = 313

		Nivolumab+Ipilimumab n = 313 Ipilimumab n = 311 c) mit Datenschnitt 13.09.2016: Total n = 945 Nivolumab n = 316 Nivolumab+Ipilimumab n = 314 Ipilimumab n = 315
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten in der Therapieperiode zum Zeitpunkt des Datenschnitts 13.09.2016: Nivolumab n = 64 Nivolumab+Ipilimumab n = 44 Ipilimumab n = 16 Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 13.09.2016: Nivolumab n = 249 Gründe: • Progress = 170 • Toxizität n = 40 • UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 7 • Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 17 • Tod = 1 • Maximaler klinischer Nutzen n = 8 • schlechte/keine Compliance n = 1 • Lost to Follow up n = 1 • andere Gründe n = 4 Nivolumab+Ipilimumab n = 269 Gründe: • Progress = 88 • Toxizität n = 131 • UE ohne Bezug zur Studienmedikation n = 15 • Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 14 • Tod = 3 • Maximaler klinischer Nutzen n = 11 • schlechte/keine Compliance n = 1 • Einverständnis zurückgezogen n = 3 • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1 • andere Gründe n = 2 Ipilimumab n = 295 Gründe:

		• Progress = 224 • Toxizität n = 50 • UE ohne Bezug zur Studienmedikation n = 6 • Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 8 • Tod = 1 • Maximaler klinischer Nutzen n = 2 • schlechte/keine Compliance n = 1 • andere Gründe n = 2 • nicht berichtet n = 1 Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts 13.09.2016: Nivolumab n = 167 Nivolumab+Ipilimumab n = 181 Ipilimumab n = 106 Todesfälle bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 13.09.2016: Nivolumab n = 141 Nivolumab+Ipilimumab n = 127 Ipilimumab n = 195 Studienabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 13.09.2016: Nivolumab n = 146 Nivolumab+Ipilimumab n = 132 Ipilimumab n = 205
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Studie 05/2013, Beginn der Studienaufnahme der Patienten 11. Juni 2013, Ende der Studienaufnahme der Patienten 03/2014 für Datenschnitt 17.02.2015, Datenschnitt für die finale PFS-Analyse 17.02.2015 Datenschnitt 18-Monats-Interims-OS-Auswertung: 10.11.2015 Datenschnitt für die finale OS-Analyse: 13.09.2016 Studienende voraussichtlich 03/2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
AJCC = American Joint Committee on Cancer; AUC = Area under the curve; BRAF-mutiert = BRAF-V600-mutiert; BRAF-wildtyp = BRAF-V600-Mutation-wildtyp; B-MS = Bristol-Myers Squibb; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; DMC = Data Monitoring Committee; DOR = Dauer von objektivem Ansprechen (duration of objective response); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; EP = Endpunkt; EuroQoL EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire		

5 Dimensions; IRRC = Independent Radiology Review Committee; i.v. = intravenös; IVRS = interactive voice response system; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; LDH = Laktatdehydrogenase; ORR = objektive Ansprechrate (objective response rate); OS = Gesamtüberleben (overall survival); PD-L1 = Programmed death-ligand 1; PFS = progressionsfreies Überleben (progression-free survival); qm = Quadratmeter; RCT = randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TTOR = Zeit bis zum Eintreten von objektivem Ansprechen (time to objective response); ULN = oberer Normalwert (upper limit of normal); 2*ULN = Doppelte des oberen Normalwertes; WPAI:GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Flow-Chart für Studie CA209-067

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 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-067

Studie: CA209-067

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Interim Clinical Study Report for Study CA209067 A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Report Date: 19-Jun-2015	A
Final Clinical Study Report for Study CA209067 A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Report Date: 14-Dec-2016	B
Addendum 01 for Interim Clinical Study Report for Study CA209067 PD-L1 Results Using a Validated IHC Assay A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Report Date: 18-Jun-2015	C
Larkin et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med;31.05.2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1504030	D
Larkin et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med;31.05.2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1504030 Supplementary Appendix	E
clinicaltrials.gov. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067); Full Text View. 2017. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01844505.	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:

CA209-067 ist eine randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie, bei der volljährige Patienten mit unbehandeltem unresektablem oder metastasierendem Melanom im Stadium III oder IV im Verhältnis von 1:1:1 auf die folgenden 3 Behandlungsarme randomisiert wurden: Nivolumab+Placebo (Arm A) oder Nivolumab+Ipilimumab (Arm B) oder Ipilimumab+Placebo (Arm C).

A, B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte in 3 Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach dem PD-L1 Status [positiv (≥ 5 %) vs. negativ (< 5 %) / nicht quantifizierbar), BRAF Status (BRAF+ vs. BRAF wt) und der Metastasierung (M0/M1a/M1b vs. M1c). Es wurde die permutierte Blockrandomisierung angewendet.

A, B

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 1:1:1 auf die 3 Behandlungsarme Nivolumab, Ipilimumab und die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab randomisiert.

A, B

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:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

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.

A, B, C, D, E, F

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 Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E, F

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) mittels der permutierten Blockrandomisierung durchgeführt. Es handelte sich um eine verblindete Studie, bei der Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Patienten keine Information über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm hatten. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb. Diese Entblindung ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant.
A, B

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, B, C

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.
A, B, C, D, E, F

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. Die Anzahl der Patienten, die eine systemische Folgetherapie nach Progress erhalten haben, war im Nivolumab+Ipilimumab-Arm geringer als im Nivolumab-Arm (Gesamtpopulation: 31,8 % vs. 44,3 %; BRAFwt-Teilpopulation: 26,8 % vs. 38,9 %). Der Großteil der Patienten mit systemischer Folgetherapie aus dem Nivolumab-Arm erhielt als Folgetherapie den CTLA-4-inhibierenden Antikörper Ipilimumab (Gesamtpopulation: 59,3 %; BRAFwt-Teilpopulation: 69,1 %). Ipilimumab als Folgetherapie kommt insofern eine besondere Rolle zu, als dass es Teil der Kombinationstherapie ist, und daher hauptsächlich im Nivolumab-Monotherapie-Arm als subsequente Therapie gewählt wird. Die Sequenz Nivolumab und dann Ipilimumab im Vergleich zur Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab ist somit vom Effekt her einem Cross-over gleichzusetzen und das Gesamtüberleben der Patienten mit der Nivolumab+Ipilimumab-Kombinationstherapie wird nicht ausschließlich mit dem Gesamtüberleben der Patienten mit einer Nivolumab-Monotherapie verglichen, sondern auch mit dem Gesamtüberleben der Patienten mit einer Sequenztherapie aus Nivolumab und Ipilimumab. Die Folgetherapie führt zu einer Verzerrung zu Ungunsten der Kombinationstherapie und somit eher zu einer Unterschätzung der Effekte der Kombinationstherapie.
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es 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. Die Anzahl der Patienten, die eine systemische Folgetherapie nach Progress erhalten haben, war im Nivolumab+Ipilimumab-Arm geringer als im Nivolumab-Arm (Gesamtpopulation: 31,8 % vs. 44,3 %; BRAFwt-Teilpopulation: 26,8 % vs. 38,9 %). Der Großteil der Patienten mit systemischer Folgetherapie aus dem Nivolumab-Arm erhielt als Folgetherapie den CTLA-4-inhibierenden Antikörper Ipilimumab (Gesamtpopulation: 59,3 %; BRAFwt-Teilpopulation: 69,1 %). Ipilimumab als Folgetherapie kommt insofern eine besondere Rolle zu, als dass es Teil der Kombinationstherapie ist, und daher hauptsächlich im Nivolumab-Monotherapie-Arm als subsequente Therapie gewählt wird. Die Sequenz Nivolumab und dann Ipilimumab im Vergleich zur Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab ist somit vom Effekt her einem Cross-over gleichzusetzen und das Gesamtüberleben der Patienten mit der Nivolumab+Ipilimumab-Kombinationstherapie wird nicht ausschließlich mit dem Gesamtüberleben der Patienten mit einer Nivolumab-Monotherapie verglichen, sondern auch mit dem Gesamtüberleben der Patienten mit einer Sequenztherapie aus Nivolumab und Ipilimumab. Die Folgetherapie führt zu einer Verzerrung zu Ungunsten der Kombinationstherapie und somit eher zu einer Unterschätzung der Effekte der Kombinationstherapie.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet (Gesamtpopulation: 76,4 % bzw. 85,8 % und BRAFwt-Teilpopulation: 75,6 % bzw. 87,0 % für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab).

A, B, C

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.
A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. Weiterhin gab es keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 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:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet (Gesamtpopulation: 76,4 % bzw. 85,1 % und BRAFwt-Teilpopulation: 75,6 % bzw. 86,6 % für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab).

A, B, C

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.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. Weiterhin gab es keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet (Gesamtpopulation: 76,4 % bzw. 85,8 % und BRAFwt-Teilpopulation: 75,6 % bzw. 87,0 % für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab).

A, B, C

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.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. Weiterhin gab es keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Endpunkt: Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet (Gesamtpopulation: 76,4 % bzw. 85,1 % und BRAFwt-Teilpopulation: 75,6 % bzw. 86,6 % für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab).

A, B, C

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.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt Weiterhin gab es keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert als hoch eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, UE)

Endpunkt: Jegliches UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.
A, B

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 (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.
A, B, C

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.
A, B, C, D, E, F

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 im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-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.

Gesamtpopulation: Die potenziell informative Zensierung liegt in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Die medianen Zeiten bis zum ersten Auftreten eines Jeglichen UE liegen mit 0,23 bzw. 0,30 Monaten deutlich unter den mittleren Behandlungszeiten (9,88 bzw. 12,82 Monate jeweils plus 100 Tage Nachbeobachtung). Zudem würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen.

BRAFwt-Teilpopulation: Die potenziell informative Zensierung liegt in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Die medianen Zeiten bis zum ersten Auftreten eines Jeglichen UE liegen mit 0,23 bzw. 0,36 Monaten deutlich unter den mittleren Behandlungszeiten (9,08 bzw. 13,36 Monate jeweils plus 100 Tage Nachbeobachtung). Zudem würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen.

In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen.

Jegliche UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). 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 länger als im Nivolumab+Ipilimumab-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. In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen. Jegliche UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Jegliches UE als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3-4 nach CTCAE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

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 (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B, C

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.

A, B, C, D, E, F

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 länger als im Nivolumab+Ipilimumab-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.

Gesamtpopulation: Die potenziell informative Zensierung liegt in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Die medianen Zeiten bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 liegen mit 2,07 bzw. 10,61 Monaten deutlich unter den mittleren Behandlungszeiten (9,88 bzw. 12,82 Monate jeweils plus 100 Tage Nachbeobachtung). Zudem würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen.

BRAFwt-Teilpopulation: Die potenziell informative Zensierung liegt in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Die medianen Zeiten bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 liegen mit 1,97 bzw. 10,61 Monaten deutlich unter den mittleren Behandlungszeiten

(9,08 bzw. 13,36 Monate jeweils plus 100 Tage Nachbeobachtung). Zudem würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen.

In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen.

UE Grad 3-4 wurden nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben.

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.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). 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 länger als im Nivolumab+Ipilimumab-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. In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE Grad 3-4 nach CTCAE als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende UE (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

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 (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B, C

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.

A, B, C, D, E, F

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 länger als im Nivolumab+Ipilimumab-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.

Gesamtpopulation: Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Jedoch würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen.

BRAFwt-Teilpopulation: Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Jedoch würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen.

In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). 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 länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen. Diese Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Jedoch würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen. In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUE als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

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 (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B, C

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.

A, B, C, D, E, F

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 länger als im Nivolumab+Ipilimumab-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.

Gesamtpopulation: Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung allerdings verzerrt sein. Jedoch würden durch die 30-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen

BRAFwt-Teilpopulation: Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung allerdings verzerrt sein. Jedoch würden durch die 30-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen

In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). 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 länger als im Nivolumab+Ipilimumab-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.

In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen 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:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen für Endpunkte Verträglichkeit aus CA209-067

Zusatzanalysen 3 bis 5

Der Vollständigkeit halber werden im Folgenden die Inzidenzen für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm), SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) und Therapieabbrüche wegen UE (alle Inzidenzen ohne Schwellenwert) auf Ebene der Preferred Terms (PT) dargestellt.

Zusatzanalyse 3

Tabelle 4-135: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für Endpunkte häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	312 (99,7)	226 (72,2)	15 (4,8)	312 (99,7)	159 (50,8)	5 (1,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	255 (81,5)	34 (10,9)	3 (1,0)	233 (74,4)	13 (4,2)	1 (0,3)
Ermüdung	162 (51,8)	20 (6,4)	0	150 (47,9)	4 (1,3)	0
Fieber	125 (39,9)	5 (1,6)	0	50 (16,0)	0	0
Asthenie	48 (15,3)	3 (1,0)	0	46 (14,7)	1 (0,3)	0
Ödem peripher	35 (11,2)	0	0	33 (10,5)	1 (0,3)	0
Schüttelfrost	32 (10,2)	0	0	20 (6,4)	0	0
Grippeähnliche Erkrankung	26 (8,3)	1 (0,3)	0	29 (9,3)	0	0
Schmerz	24 (7,7)	6 (1,9)	0	18 (5,8)	2 (0,6)	0
Brustkorbschmerz	12 (3,8)	0	0	23 (7,3)	2 (0,6)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	252 (80,5)	76 (24,3)	0	234 (74,8)	39 (12,5)	2 (0,6)
Diarrhoe	169 (54,0)	35 (11,2)	0	112 (35,8)	16 (5,1)	0
Übelkeit	137 (43,8)	12 (3,8)	0	95 (30,4)	2 (0,6)	0
Erbrechen	98 (31,3)	12 (3,8)	0	63 (20,1)	3 (1,0)	0
Obstipation	60 (19,2)	1 (0,3)	0	67 (21,4)	1 (0,3)	0
Abdominalschmerz	58 (18,5)	5 (1,6)	0	53 (16,9)	3 (1,0)	0

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Kolitis	41 (13,1)	26 (8,3)	0	8 (2,6)	3 (1,0)	0
Mundtrockenheit	32 (10,2)	0	0	24 (7,7)	0	0
Schmerzen Oberbauch	22 (7,0)	1 (0,3)	0	21 (6,7)	2 (0,6)	0
Stomatitis	16 (5,1)	1 (0,3)	0	6 (1,9)	0	0
Gastroösophageale Refluxerkrankung	13 (4,2)	0	0	17 (5,4)	0	0
Dyspepsie	11 (3,5)	0	0	16 (5,1)	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	231 (73,8)	23 (7,3)	0	207 (66,1)	10 (3,2)	0
Pruritus	122 (39,0)	6 (1,9)	0	83 (26,5)	1 (0,3)	0
Ausschlag	103 (32,9)	10 (3,2)	0	93 (29,7)	1 (0,3)	0
Ausschlag makulo-papulös	43 (13,7)	6 (1,9)	0	18 (5,8)	2 (0,6)	0
Vitiligo	28 (8,9)	0	0	32 (10,2)	1 (0,3)	0
Trockene Haut	27 (8,6)	1 (0,3)	0	24 (7,7)	0	0
Hyperhidrosis	22 (7,0)	0	0	10 (3,2)	0	0
Erythem	13 (4,2)	1 (0,3)	0	22 (7,0)	0	0
Untersuchungen	173 (55,3)	94 (30,0)	0	99 (31,6)	28 (8,9)	0
Alaninaminotransferase erhöht	65 (20,8)	29 (9,3)	0	24 (7,7)	4 (1,3)	0
Aspartataminotransferase erhöht	57 (18,2)	21 (6,7)	0	23 (7,3)	5 (1,6)	0
Lipase erhöht	49 (15,7)	39 (12,5)	0	27 (8,6)	15 (4,8)	0
Gewicht erniedrigt	38 (12,1)	0	0	23 (7,3)	0	0
Amylase erhöht	28 (8,9)	10 (3,2)	0	18 (5,8)	6 (1,9)	0
Kreatinin im Blut erhöht	21 (6,7)	2 (0,6)	0	6 (1,9)	1 (0,3)	0
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	18 (5,8)	3 (1,0)	0	14 (4,5)	1 (0,3)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	164 (52,4)	28 (8,9)	4 (1,3)	152 (48,6)	16 (5,1)	1 (0,3)
Husten	76 (24,3)	1 (0,3)	0	86 (27,5)	2 (0,6)	0
Dyspnoe	72 (23,0)	9 (2,9)	0	45 (14,4)	4 (1,3)	0
Pneumonitis	21 (6,7)	3 (1,0)	0	6 (1,9)	2 (0,6)	0

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Schmerzen im Oropharynx	20 (6,4)	1 (0,3)	0	18 (5,8)	0	0
Nasenverstopfung	15 (4,8)	0	0	19 (6,1)	0	0
Belastungsdyspnoe	7 (2,2)	0	0	18 (5,8)	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	154 (49,2)	31 (9,9)	1 (0,3)	155 (49,5)	12 (3,8)	0
Nasopharyngitis	30 (9,6)	0	0	38 (12,1)	0	0
Infektion der oberen Atemwege	25 (8,0)	0	0	24 (7,7)	0	0
Rhinitis	23 (7,3)	0	0	17 (5,4)	0	0
Harnwegsinfektion	18 (5,8)	2 (0,6)	0	12 (3,8)	1 (0,3)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	150 (47,9)	33 (10,5)	0	108 (34,5)	13 (4,2)	0
Appetit vermindert	92 (29,4)	6 (1,9)	0	70 (22,4)	0	0
Hypokalämie	33 (10,5)	6 (1,9)	0	9 (2,9)	1 (0,3)	0
Dehydratation	25 (8,0)	9 (2,9)	0	3 (1,0)	0	0
Hyponaträmie	23 (7,3)	10 (3,2)	0	5 (1,6)	3 (1,0)	0
Hyperglykämie	18 (5,8)	8 (2,6)	0	10 (3,2)	2 (0,6)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	148 (47,3)	18 (5,8)	0	175 (55,9)	22 (7,0)	0
Arthralgie	67 (21,4)	1 (0,3)	0	66 (21,1)	3 (1,0)	0
Rückenschmerzen	38 (12,1)	2 (0,6)	0	53 (16,9)	6 (1,9)	0
Myalgie	34 (10,9)	1 (0,3)	0	30 (9,6)	1 (0,3)	0
Schmerz in einer Extremität	31 (9,9)	1 (0,3)	0	43 (13,7)	3 (1,0)	0
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	21 (6,7)	1 (0,3)	0	28 (8,9)	3 (1,0)	0
Muskelschwäche	16 (5,1)	1 (0,3)	0	11 (3,5)	0	0
Muskelspasmen	13 (4,2)	2 (0,6)	0	19 (6,1)	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	147 (47,0)	22 (7,0)	0	147 (47,0)	11 (3,5)	0
Kopfschmerz	80 (25,6)	2 (0,6)	0	69 (22,0)	1 (0,3)	0
Schwindelgefühl	38 (12,1)	0	0	28 (8,9)	0	0
Geschmacksstörung	21 (6,7)	0	0	27 (8,6)	0	0
Parästhesie	16 (5,1)	0	0	20 (6,4)	1 (0,3)	0

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Endokrine Erkrankungen	109 (34,8)	21 (6,7)	0	63 (20,1)	4 (1,3)	0
Hypothyreose	60 (19,2)	2 (0,6)	0	34 (10,9)	0	0
Hyperthyroidismus	35 (11,2)	4 (1,3)	0	19 (6,1)	0	0
Hypophysitis	23 (7,3)	6 (1,9)	0	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Psychiatrische Erkrankungen	84 (26,8)	8 (2,6)	0	69 (22,0)	2 (0,6)	0
Schlaflosigkeit	45 (14,4)	2 (0,6)	0	41 (13,1)	1 (0,3)	0
Angst	19 (6,1)	0	0	11 (3,5)	0	0
Depression	18 (5,8)	0	0	11 (3,5)	0	0
Verwirrtheitszustand	16 (5,1)	4 (1,3)	0	2 (0,6)	1 (0,3)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	66 (21,1)	10 (3,2)	0	56 (17,9)	12 (3,8)	0
Anämie	35 (11,2)	4 (1,3)	0	32 (10,2)	7 (2,2)	0
Gefäßerkrankungen	66 (21,1)	12 (3,8)	0	67 (21,4)	19 (6,1)	0
Hypertonie	23 (7,3)	7 (2,2)	0	32 (10,2)	16 (5,1)	0
Herzerkrankungen	42 (13,4)	8 (2,6)	0	25 (8,0)	3 (1,0)	0
Tachykardie	16 (5,1)	0	0	4 (1,3)	0	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	42 (13,4)	12 (3,8)	8 (2,6)	75 (24,0)	36 (11,5)	2 (0,6)
Progression eines malignen Neoplasmas	18 (5,8)	5 (1,6)	8 (2,6)	28 (8,9)	20 (6,4)	2 (0,6)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-136: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für Endpunkte häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	211 (99,5)	153 (72,2)	10 (4,7)	214 (99,5)	114 (53,0)	4 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	170 (80,2)	25 (11,8)	3 (1,4)	161 (74,9)	9 (4,2)	1 (0,5)
Ermüdung	107 (50,5)	14 (6,6)	0	100 (46,5)	3 (1,4)	0
Fieber	77 (36,3)	2 (0,9)	0	34 (15,8)	0	0
Asthenie	33 (15,6)	3 (1,4)	0	35 (16,3)	0	0
Ödem peripher	27 (12,7)	0	0	27 (12,6)	1 (0,5)	0
Schüttelfrost	22 (10,4)	0	0	16 (7,4)	0	0
Grippeähnliche Erkrankung	19 (9,0)	1 (0,5)	0	19 (8,8)	0	0
Schmerz	15 (7,1)	5 (2,4)	0	9 (4,2)	1 (0,5)	0
Brustkorbschmerz	6 (2,8)	0	0	18 (8,4)	2 (0,9)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	165 (77,8)	47 (22,2)	0	163 (75,8)	30 (14,0)	2 (0,9)
Diarrhoe	109 (51,4)	20 (9,4)	0	75 (34,9)	13 (6,0)	0
Übelkeit	89 (42,0)	9 (4,2)	0	66 (30,7)	2 (0,9)	0
Erbrechen	65 (30,7)	8 (3,8)	0	47 (21,9)	2 (0,9)	0
Obstipation	46 (21,7)	1 (0,5)	0	44 (20,5)	1 (0,5)	0
Abdominalschmerz	35 (16,5)	3 (1,4)	0	33 (15,3)	2 (0,9)	0
Kolitis	27 (12,7)	18 (8,5)	0	5 (2,3)	2 (0,9)	0
Mundtrockenheit	20 (9,4)	0	0	16 (7,4)	0	0
Schmerzen Oberbauch	16 (7,5)	1 (0,5)	0	18 (8,4)	2 (0,9)	0
Stomatitis	12 (5,7)	0	0	3 (1,4)	0	0
Gastroösophageale Refluxerkrankung	8 (3,8)	0	0	13 (6,0)	0	0
Dyspepsie	7 (3,3)	0	0	11 (5,1)	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	150 (70,8)	16 (7,5)	0	142 (66,0)	4 (1,9)	0

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Pruritus	78 (36,8)	4 (1,9)	0	62 (28,8)	1 (0,5)	0
Ausschlag	68 (32,1)	7 (3,3)	0	67 (31,2)	1 (0,5)	0
Ausschlag makulo-papulös	25 (11,8)	3 (1,4)	0	15 (7,0)	1 (0,5)	0
Trockene Haut	18 (8,5)	1 (0,5)	0	19 (8,8)	0	0
Vitiligo	15 (7,1)	0	0	23 (10,7)	0	0
Hyperhidrosis	12 (5,7)	0	0	8 (3,7)	0	0
Erythem	9 (4,2)	1 (0,5)	0	14 (6,5)	0	0
Hautläsion	7 (3,3)	0	0	11 (5,1)	0	0
Keratosis actinica	1 (0,5)	0	0	13 (6,0)	0	0
Untersuchungen	114 (53,8)	70 (33,0)	0	63 (29,3)	22 (10,2)	0
Alaninaminotransferase erhöht	43 (20,3)	21 (9,9)	0	16 (7,4)	3 (1,4)	0
Aspartataminotransferase erhöht	42 (19,8)	17 (8,0)	0	15 (7,0)	4 (1,9)	0
Lipase erhöht	35 (16,5)	29 (13,7)	0	18 (8,4)	12 (5,6)	0
Gewicht erniedrigt	27 (12,7)	0	0	16 (7,4)	0	0
Amylase erhöht	21 (9,9)	8 (3,8)	0	11 (5,1)	5 (2,3)	0
Kreatinin im Blut erhöht	13 (6,1)	1 (0,5)	0	5 (2,3)	1 (0,5)	0
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	13 (6,1)	4 (1,9)	0	5 (2,3)	3 (1,4)	0
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12 (5,7)	3 (1,4)	0	9 (4,2)	1 (0,5)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	108 (50,9)	20 (9,4)	2 (0,9)	107 (49,8)	11 (5,1)	0
Husten	51 (24,1)	1 (0,5)	0	64 (29,8)	1 (0,5)	0
Dyspnoe	47 (22,2)	7 (3,3)	0	31 (14,4)	3 (1,4)	0
Pneumonitis	15 (7,1)	1 (0,5)	0	4 (1,9)	1 (0,5)	0
Schmerzen im Oropharynx	11 (5,2)	0	0	13 (6,0)	0	0
Nasenverstopfung	9 (4,2)	0	0	15 (7,0)	0	0
Belastungsdyspnoe	4 (1,9)	0	0	12 (5,6)	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	104 (49,1)	25 (11,8)	1 (0,5)	103 (47,9)	6 (2,8)	0
Nasopharyngitis	18 (8,5)	0	0	27 (12,6)	0	0

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Rhinitis	15 (7,1)	0	0	12 (5,6)	0	0
Infektion der oberen Atemwege	15 (7,1)	0	0	19 (8,8)	0	0
Harnwegsinfektion	11 (5,2)	1 (0,5)	0	7 (3,3)	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	101 (47,6)	12 (5,7)	0	123 (57,2)	13 (6,0)	0
Arthralgie	46 (21,7)	0	0	46 (21,4)	3 (1,4)	0
Myalgie	25 (11,8)	0	0	23 (10,7)	0	0
Rückenschmerzen	24 (11,3)	2 (0,9)	0	35 (16,3)	4 (1,9)	0
Schmerz in einer Extremität	18 (8,5)	1 (0,5)	0	30 (14,0)	3 (1,4)	0
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	16 (7,5)	1 (0,5)	0	14 (6,5)	1 (0,5)	0
Nackenschmerzen	11 (5,2)	1 (0,5)	0	9 (4,2)	0	0
Muskelspasmen	8 (3,8)	1 (0,5)	0	15 (7,0)	0	0
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	7 (3,3)	0	0	13 (6,0)	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	99 (46,7)	22 (10,4)	0	76 (35,3)	9 (4,2)	0
Appetit vermindert	63 (29,7)	3 (1,4)	0	50 (23,3)	0	0
Hypokalämie	22 (10,4)	5 (2,4)	0	9 (4,2)	1 (0,5)	0
Hyponaträmie	19 (9,0)	8 (3,8)	0	3 (1,4)	2 (0,9)	0
Dehydratation	18 (8,5)	5 (2,4)	0	3 (1,4)	0	0
Hyperglykämie	12 (5,7)	5 (2,4)	0	6 (2,8)	2 (0,9)	0
Hypoalbuminämie	12 (5,7)	1 (0,5)	0	5 (2,3)	1 (0,5)	0
Hypokalzämie	11 (5,2)	1 (0,5)	0	2 (0,9)	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	93 (43,9)	12 (5,7)	0	102 (47,4)	10 (4,7)	0
Kopfschmerz	47 (22,2)	0	0	44 (20,5)	1 (0,5)	0
Schwindelgefühl	25 (11,8)	0	0	19 (8,8)	0	0
Lethargie	12 (5,7)	0	0	6 (2,8)	0	0
Geschmacksstörung	11 (5,2)	0	0	19 (8,8)	0	0
Parästhesie	10 (4,7)	0	0	14 (6,5)	1 (0,5)	0
Endokrine Erkrankungen	72 (34,0)	15 (7,1)	0	38 (17,7)	4 (1,9)	0

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Hypothyreose	40 (18,9)	1 (0,5)	0	20 (9,3)	0	0
Hyperthyroidismus	21 (9,9)	3 (1,4)	0	9 (4,2)	0	0
Hypophysitis	16 (7,5)	5 (2,4)	0	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Nebenniereninsuffizienz	11 (5,2)	4 (1,9)	0	5 (2,3)	1 (0,5)	0
Psychiatrische Erkrankungen	53 (25,0)	7 (3,3)	0	50 (23,3)	2 (0,9)	0
Schlaflosigkeit	28 (13,2)	2 (0,9)	0	28 (13,0)	1 (0,5)	0
Angst	12 (5,7)	0	0	8 (3,7)	0	0
Depression	11 (5,2)	0	0	7 (3,3)	0	0
Gefäßerkrankungen	51 (24,1)	10 (4,7)	0	45 (20,9)	9 (4,2)	0
Hypertonie	16 (7,5)	6 (2,8)	0	17 (7,9)	6 (2,8)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	40 (18,9)	5 (2,4)	0	45 (20,9)	10 (4,7)	0
Anämie	24 (11,3)	4 (1,9)	0	27 (12,6)	7 (3,3)	0
Herzerkrankungen	31 (14,6)	7 (3,3)	0	18 (8,4)	1 (0,5)	0
Tachykardie	12 (5,7)	0	0	3 (1,4)	0	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	28 (13,2)	8 (3,8)	5 (2,4)	57 (26,5)	28 (13,0)	1 (0,5)
Progression eines malignen Neoplasmas	12 (5,7)	3 (1,4)	5 (2,4)	20 (9,3)	15 (7,0)	1 (0,5)
Plattenepithelkarzinom	1 (0,5)	0	0	11 (5,1)	4 (1,9)	0

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Zusatzanalyse 4

Tabelle 4-137: Zusatzanalyse 4: Ergebnisse für Endpunkte häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	223 (71,2)	167 (53,4)	15 (4,8)	133 (42,5)	104 (33,2)	5 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	85 (27,2)	63 (20,1)	0	33 (10,5)	23 (7,3)	2 (0,6)
Diarrhoe	33 (10,5)	19 (6,1)	0	6 (1,9)	5 (1,6)	0
Kolitis	31 (9,9)	23 (7,3)	0	3 (1,0)	2 (0,6)	0
Erbrechen	10 (3,2)	7 (2,2)	0	3 (1,0)	2 (0,6)	0
Übelkeit	9 (2,9)	7 (2,2)	0	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Abdominalschmerz	5 (1,6)	3 (1,0)	0	4 (1,3)	2 (0,6)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	47 (15,0)	16 (5,1)	3 (1,0)	14 (4,5)	8 (2,6)	1 (0,3)
Fieber	26 (8,3)	4 (1,3)	0	2 (0,6)	0	0
Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes	8 (2,6)	5 (1,6)	0	3 (1,0)	2 (0,6)	0
Ermüdung	5 (1,6)	2 (0,6)	0	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Schmerz	4 (1,3)	4 (1,3)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Endokrine Erkrankungen	29 (9,3)	19 (6,1)	0	6 (1,9)	4 (1,3)	0
Hypophysitis	8 (2,6)	5 (1,6)	0	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Nebenniereninsuffizienz	7 (2,2)	6 (1,9)	0	2 (0,6)	1 (0,3)	0
Hyperthyroidismus	6 (1,9)	2 (0,6)	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (9,3)	23 (7,3)	1 (0,3)	11 (3,5)	9 (2,9)	0
Pneumonie	6 (1,9)	2 (0,6)	1 (0,3)	0	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (8,6)	17 (5,4)	4 (1,3)	14 (4,5)	11 (3,5)	1 (0,3)
Lungenembolie	8 (2,6)	6 (1,9)	2 (0,6)	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Dyspnoe	6 (1,9)	5 (1,6)	0	3 (1,0)	2 (0,6)	0
Pneumonitis	6 (1,9)	3 (1,0)	0	2 (0,6)	2 (0,6)	0

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	24 (7,7)	10 (3,2)	8 (2,6)	48 (15,3)	34 (10,9)	2 (0,6)
Progression eines malignen Neoplasmas	16 (5,1)	5 (1,6)	8 (2,6)	25 (8,0)	19 (6,1)	2 (0,6)
Basalzellkarzinom	2 (0,6)	1 (0,3)	0	7 (2,2)	2 (0,6)	0
Plattenepithelkarzinom	1 (0,3)	0	0	8 (2,6)	3 (1,0)	0
Bösartiges Melanom	0	0	0	4 (1,3)	4 (1,3)	0
Leber- und Gallenerkrankungen	20 (6,4)	20 (6,4)	0	5 (1,6)	5 (1,6)	0
Autoimmune Hepatitis	6 (1,9)	6 (1,9)	0	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Lebertoxizität	5 (1,6)	5 (1,6)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Hepatitis	4 (1,3)	4 (1,3)	0	0	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (6,1)	16 (5,1)	0	4 (1,3)	4 (1,3)	0
Dehydratation	8 (2,6)	7 (2,2)	0	0	0	0
Hyperglykämie	5 (1,6)	3 (1,0)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Untersuchungen	17 (5,4)	15 (4,8)	0	3 (1,0)	2 (0,6)	0
Transaminasen erhöht	8 (2,6)	8 (2,6)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (5,4)	10 (3,2)	0	4 (1,3)	3 (1,0)	0
Akute Nierenschädigung	7 (2,2)	6 (1,9)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Herzerkrankungen	10 (3,2)	6 (1,9)	0	2 (0,6)	1 (0,3)	0
Vorhofflimmern	4 (1,3)	2 (0,6)	0	0	0	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (2,9)	5 (1,6)	0	6 (1,9)	5 (1,6)	0
Anämie	3 (1,0)	3 (1,0)	0	4 (1,3)	3 (1,0)	0

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-138: Zusatzanalyse 4: Ergebnisse für Endpunkte häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	153 (72,2)	114 (53,8)	10 (4,7)	92 (42,8)	71 (33,0)	4 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	57 (26,9)	39 (18,4)	0	24 (11,2)	15 (7,0)	2 (0,9)
Kolitis	23 (10,8)	17 (8,0)	0	2 (0,9)	1 (0,5)	0
Diarrhoe	22 (10,4)	10 (4,7)	0	5 (2,3)	4 (1,9)	0
Erbrechen	7 (3,3)	4 (1,9)	0	3 (1,4)	2 (0,9)	0
Übelkeit	6 (2,8)	5 (2,4)	0	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Abdominalschmerz	4 (1,9)	2 (0,9)	0	2 (0,9)	1 (0,5)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (14,6)	11 (5,2)	3 (1,4)	11 (5,1)	7 (3,3)	1 (0,5)
Fieber	13 (6,1)	2 (0,9)	0	0	0	0
Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes	7 (3,3)	4 (1,9)	0	3 (1,4)	2 (0,9)	0
Ermüdung	3 (1,4)	1 (0,5)	0	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Schmerz	3 (1,4)	3 (1,4)	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Brustkorbschmerz	0	0	0	3 (1,4)	2 (0,9)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (10,4)	18 (8,5)	1 (0,5)	5 (2,3)	4 (1,9)	0
Pneumonie	4 (1,9)	2 (0,9)	1 (0,5)	0	0	0
Sepsis	3 (1,4)	3 (1,4)	0	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Endokrine Erkrankungen	21 (9,9)	14 (6,6)	0	5 (2,3)	4 (1,9)	0
Hyperthyroidismus	6 (2,8)	2 (0,9)	0	0	0	0
Hypophysitis	6 (2,8)	4 (1,9)	0	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Nebenniereninsuffizienz	4 (1,9)	4 (1,9)	0	2 (0,9)	1 (0,5)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (9,4)	13 (6,1)	2 (0,9)	7 (3,3)	7 (3,3)	0
Lungenembolie	6 (2,8)	5 (2,4)	1 (0,5)	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Dyspnoe	5 (2,4)	4 (1,9)	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Pneumonitis	3 (1,4)	1 (0,5)	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (8,0)	17 (8,0)	0	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Autoimmune Hepatitis	5 (2,4)	5 (2,4)	0	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Hepatitis	4 (1,9)	4 (1,9)	0	0	0	0
Lebertoxizität	3 (1,4)	3 (1,4)	0	0	0	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (7,1)	6 (2,8)	5 (2,4)	38 (17,7)	27 (12,6)	1 (0,5)
Progression eines malignen Neoplasmas	10 (4,7)	3 (1,4)	5 (2,4)	19 (8,8)	15 (7,0)	1 (0,5)
Basalzellkarzinom	1 (0,5)	0	0	6 (2,8)	2 (0,9)	0
Bösartiges Melanom	0	0	0	3 (1,4)	3 (1,4)	0
Plattenepithelkarzinom	0	0	0	8 (3,7)	3 (1,4)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (6,1)	10 (4,7)	0	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Dehydratation	5 (2,4)	4 (1,9)	0	0	0	0
Hyperglykämie	4 (1,9)	2 (0,9)	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (6,1)	8 (3,8)	0	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Akute Nierenschädigung	5 (2,4)	4 (1,9)	0	0	0	0
Untersuchungen	11 (5,2)	9 (4,2)	0	2 (0,9)	1 (0,5)	0
Transaminasen erhöht	6 (2,8)	6 (2,8)	0	0	0	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (3,3)	3 (1,4)	0	4 (1,9)	4 (1,9)	0
Anämie	3 (1,4)	3 (1,4)	0	3 (1,4)	3 (1,4)	0
Herzerkrankungen	7 (3,3)	5 (2,4)	0	2 (0,9)	1 (0,5)	0
Vorhofflimmern	3 (1,4)	2 (0,9)	0	0	0	0

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Zusatzanalyse 5

Tabelle 4-139: Zusatzanalyse 5: Ergebnisse für Endpunkte häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (Gesamtpopulation)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	147 (47,0)	111 (35,5)	5 (1,6)	57 (18,2)	38 (12,1)	2 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55 (17,6)	45 (14,4)	0	15 (4,8)	10 (3,2)	1 (0,3)
Kolitis	30 (9,6)	23 (7,3)	0	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Diarrhoe	25 (8,0)	21 (6,7)	0	7 (2,2)	4 (1,3)	0
Autoimmune Kolitis	2 (0,6)	1 (0,3)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Übelkeit	2 (0,6)	0	0	1 (0,3)	0	0
Enterokolitis	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Gastritis hämorrhagisch	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Gastrointestinalblutung	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Ileus paralytisch	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Dünndarmobstruktion	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	0
Erbrechen	1 (0,3)	0	0	1 (0,3)	0	0
Autoimmunpankreatitis	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Enteritis	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Magenblutung	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	0	0	1 (0,3)	0	1 (0,3)
Pankreatitis	0	0	0	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Untersuchungen	31 (9,9)	28 (8,9)	0	4 (1,3)	4 (1,3)	0
Alaninaminotransferase erhöht	15 (4,8)	14 (4,5)	0	3 (1,0)	3 (1,0)	0
Aspartataminotransferase erhöht	14 (4,5)	12 (3,8)	0	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Transaminasen erhöht	7 (2,2)	6 (1,9)	0	0	0	0
Lipase erhöht	4 (1,3)	3 (1,0)	0	0	0	0
Leberenzym erhöht	2 (0,6)	2 (0,6)	0	0	0	0
Amylase erhöht	1 (0,3)	0	0	0	0	0

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Leberfunktionstest erhöht	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Gewicht erniedrigt	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (5,1)	8 (2,6)	3 (1,0)	5 (1,6)	3 (1,0)	1 (0,3)
Pneumonitis	6 (1,9)	2 (0,6)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Dyspnoe	4 (1,3)	3 (1,0)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Lungenembolie	2 (0,6)	0	2 (0,6)	0	0	0
Respiratorische Insuffizienz	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,3)
Dysphonie	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Pleuraerguss	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Husten	0	0	0	2 (0,6)	1 (0,3)	0
Hypoxie	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Lungenerkrankung	0	0	0	1 (0,3)	0	0
Lungenödem	0	0	0	1 (0,3)	0	0
Leber- und Gallenerkrankungen	12 (3,8)	8 (2,6)	0	3 (1,0)	2 (0,6)	0
Lebertoxizität	6 (1,9)	4 (1,3)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Hepatitis	3 (1,0)	2 (0,6)	0	0	0	0
Autoimmune Hepatitis	2 (0,6)	2 (0,6)	0	2 (0,6)	1 (0,3)	0
Hyperbilirubinämie	2 (0,6)	0	0	0	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (2,9)	3 (1,0)	1 (0,3)	3 (1,0)	2 (0,6)	0
Ermüdung	3 (1,0)	1 (0,3)	0	3 (1,0)	2 (0,6)	0
Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes	3 (1,0)	2 (0,6)	0	0	0	0
Fieber	2 (0,6)	0	0	0	0	0
Schüttelfrost	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Plötzlicher Herztod	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	0	0
Endokrine Erkrankungen	8 (2,6)	2 (0,6)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Hypophysitis	2 (0,6)	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	0
Hyperthyroidismus	2 (0,6)	0	0	0	0	0
Thyroiditis	2 (0,6)	1 (0,3)	0	0	0	0
Nebenniereninsuffizienz	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Unangemessene antidiuretische Hormonsekretion	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Endokrine Erkrankungen	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (2,6)	2 (0,6)	0	5 (1,6)	2 (0,6)	0
Arthralgie	3 (1,0)	0	0	0	0	0
Myositis	2 (0,6)	0	0	0	0	0
Arthritis	1 (0,3)	0	0	1 (0,3)	0	0
Knochenschmerzen	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Myalgie	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Spondyloarthropathie	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Autoimmune Arthritis	0	0	0	1 (0,3)	0	0
Polymyositis	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Psoriasis arthropathica	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Sklerodermie	0	0	0	1 (0,3)	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	8 (2,6)	8 (2,6)	0	6 (1,9)	4 (1,3)	0
Ataxie	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Diabetisches Koma	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Guillain-Barre Syndrom	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Ischämischer Schlaganfall	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Neuritis	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Paraparese	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Periphere sensorische Neuropathie	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Polyneuropathie	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Rückenmarkskompression	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Hemiparese	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Ventrikeleinblutung	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Erkrankung des Nervensystems	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Periphere Neuropathie	0	0	0	1 (0,3)	0	0
Periphere motorische Neuropathie	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Lähmung des VI. Hirnnervs	0	0	0	1 (0,3)	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (2,2)	4 (1,3)	1 (0,3)	0	0	0
Zellulitis	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Clostridium difficile-Kolitis	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Enzephalitis	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Pneumonie	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	0	0
Atemwegsinfektion	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Retinitis	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Septischer Schock	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (1,9)	4 (1,3)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Akute Nierenschädigung	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Autoimmune Nephritis	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Nephropathie toxisch	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Prärenales Versagen	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Nierenversagen	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (1,6)	2 (0,6)	1 (0,3)	13 (4,2)	8 (2,6)	1 (0,3)
Progression eines malignen Neoplasmas	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	10 (3,2)	7 (2,2)	1 (0,3)
Hirnhautmetastasen	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Tumorobstruktion	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Tumorschmerzen	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Intrakranielle Tumorblutung	0	0	0	1 (0,3)	0	0

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Metastase	0	0	0	1 (0,3)	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (1,6)	4 (1,3)	0	2 (0,6)	1 (0,3)	0
Ausschlag	3 (1,0)	3 (1,0)	0	0	0	0
Pruritus	2 (0,6)	2 (0,6)	0	0	0	0
Dermatitis bullös	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Nächtliche Schweißausbrüche	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Dermatitis exfoliativa	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Ausschlag makulo-papulös	0	0	0	1 (0,3)	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1,3)	3 (1,0)	0	1 (0,3)	0	0
Diabetes mellitus	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Diabetische Ketoazidose	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Gicht	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Hyperglykämie	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Hypokalämie	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Appetit vermindert	0	0	0	1 (0,3)	0	0
Augenerkrankungen	2 (0,6)	1 (0,3)	0	0	0	0
Exophthalmus	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Tränensekretion verstärkt	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,3)	1 (0,3)	0	3 (1,0)	2 (0,6)	0
Febrile Neutropenie	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Neutropenie	0	0	0	2 (0,6)	1 (0,3)	0
Thrombozytopenie	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Herzerkrankungen	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Vorhofflattern	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Humerusfraktur	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Verwirrtheitszustand	1 (0,3)	0	0	0	0	0

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschtes Ereignis (1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.						

Tabelle 4-140: Zusatzanalyse 5: Ergebnisse für Endpunkte häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation)

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N=212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	95 (44,8)	69 (32,5)	4 (1,9)	37 (17,2)	27 (12,6)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	34 (16,0)	27 (12,7)	0	10 (4,7)	7 (3,3)	1 (0,5)
Kolitis	21 (9,9)	17 (8,0)	0	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Diarrhoe	12 (5,7)	11 (5,2)	0	3 (1,4)	2 (0,9)	0
Autoimmune Kolitis	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Gastrointestinalblutung	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Übelkeit	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Erbrechen	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Autoimmunpankreatitis	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Magenblutung	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	0	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Pankreatitis	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Dünndarmobstruktion	0	0	0	1 (0,5)	0	0
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Untersuchungen	21 (9,9)	19 (9,0)	0	4 (1,9)	4 (1,9)	0
Alaninaminotransferase erhöht	9 (4,2)	9 (4,2)	0	3 (1,4)	3 (1,4)	0

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Aspartataminotransferase erhöht	9 (4,2)	9 (4,2)	0	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Transaminasen erhöht	5 (2,4)	4 (1,9)	0	0	0	0
Lipase erhöht	2 (0,9)	2 (0,9)	0	0	0	0
Amylase erhöht	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Leberenzym erhöht	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Leberfunktionstest erhöht	1 (0,5)	1 (0,5)	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Gewicht erniedrigt	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (5,2)	5 (2,4)	2 (0,9)	0	0	0
Pneumonitis	4 (1,9)	1 (0,5)	0	0	0	0
Dyspnoe	3 (1,4)	2 (0,9)	0	0	0	0
Respiratorische Insuffizienz	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0
Dysphonie	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Lungenembolie	1 (0,5)	0	1 (0,5)	0	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (3,3)	3 (1,4)	1 (0,5)	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes	3 (1,4)	2 (0,9)	0	0	0	0
Ermüdung	2 (0,9)	1 (0,5)	0	2 (0,9)	2 (0,9)	0
Fieber	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Plötzlicher Herztod	1 (0,5)	0	1 (0,5)	0	0	0
Leber- und Gallenerkrankungen	6 (2,8)	5 (2,4)	0	2 (0,9)	1 (0,5)	0
Lebertoxizität	3 (1,4)	2 (0,9)	0	0	0	0
Hepatitis	2 (0,9)	2 (0,9)	0	0	0	0
Autoimmune Hepatitis	1 (0,5)	1 (0,5)	0	2 (0,9)	1 (0,5)	0
Hyperbilirubinaemie	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (2,4)	2 (0,9)	1 (0,5)	0	0	0
Zellulitis	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Pneumonie	1 (0,5)	0	1 (0,5)	0	0	0
Atemwegsinfektion	1 (0,5)	0	0	0	0	0

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N=212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Retinitis	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Septischer Schock	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (2,4)	1 (0,5)	0	2 (0,9)	1 (0,5)	0
Arthralgie	3 (1,4)	0	0	0	0	0
Myalgie	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Myositis	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Spondyloarthropathy	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Autoimmune Arthritis	0	0	0	1 (0,5)	0	0
Polymyositis	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Erkrankungen des Nervensystems	5 (2,4)	5 (2,4)	0	5 (2,3)	3 (1,4)	0
Diabetisches Koma	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Ischämischer Schlaganfall	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Paraparese	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
periphere sensorische Neuropathie	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Rückenmarkskompression	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Hemiparese	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Ventrikeleinblutung	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Erkrankung des Nervensystems	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Periphere Neuropathie	0	0	0	1 (0,5)	0	0
Lähmung des VI. Hirnnervs	0	0	0	1 (0,5)	0	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (2,4)	4 (1,9)	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Akute Nierenschädigung	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Autoimmune Nephritis	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Prärenales Versagen	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Nierenversagen	1 (0,5)	1 (0,5)	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Endokrine Erkrankungen	3 (1,4)	1 (0,5)	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Thyroiditis	2 (0,9)	1 (0,5)	0	0	0	0

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N=212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N=215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Unangemessene antidiuretische Hormonsekretion	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Endokrine Erkrankungen	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Hypophysitis	0	0	0	1 (0,5)	0	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,4)	1 (0,5)	1 (0,5)	9 (4,2)	7 (3,3)	0
Progression eines malignen Neoplasmas	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	7 (3,3)	6 (2,8)	0
Hirnhautmetastasen	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Intrakranielle Tumorblutung	0	0	0	1 (0,5)	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,9)	2 (0,9)	0	0	0	0
Dermatitis bullös	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Pruritus	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Ausschlag	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Augenerkrankungen	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Exophthalmus	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Humerusfraktur	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Diabetes mellitus	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	0	0	2 (0,9)	1 (0,5)	0
Neutropenie	0	0	0	2 (0,9)	1 (0,5)	0

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.