

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 H

*Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht
resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei
Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen
platinhaltigen Therapie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	22
4.2 Methodik	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	33
4.2.3 Informationsbeschaffung	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	40
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	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	57
4.2.5.6.1 Indirekter Vergleich.....	59
4.2.5.6.2 Historischer Vergleich	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	65
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	68
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	69
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	69
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	72
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	72

4.3.2	Weitere Unterlagen	73
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	73
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	73
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	73
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	74
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	74
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	76
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	77
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	78
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	79
4.3.2.2.1.4	Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien	80
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	80
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	81
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	82
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	82
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	83
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	84
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	86
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	88
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen	90
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	91
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	91
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	109
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	111
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	112
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Morbidität: EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	131
4.3.2.3.3.3	Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	139
4.3.2.3.3.4	Endpunkte gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen	148
4.3.2.3.3.5	Endpunkte Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	157
4.3.2.3.3.5.1	Ergebnisse aus den Studien mit Nivolumab	162
4.3.2.3.3.5.2	Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie und historischer Vergleich	164
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	172
4.3.2.3.3.6.1	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben	173
4.3.2.3.3.6.2	Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität - EORTC-QLQ-C30	177
4.3.2.3.3.6.3	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EORTC-QLQ-C30	206

4.3.2.3.3.6.4	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D-VAS.....	232
4.3.2.3.3.6.5	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit.....	241
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	259
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	263
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	263
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	266
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	273
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	273
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	273
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	273
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	274
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	274
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	275
4.7	Referenzliste.....	276
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	280
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	287
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	295
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	298
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	333
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	373

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung.....	23
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	26
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Bewertungen zum Zusatznutzen über die Endpunkte hinweg.....	31
Tabelle 4-4: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung.....	35
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	70
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	74
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	74
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	75
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	75
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	75

Tabelle 4-22: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-23: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-24: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	79
Tabelle 4-25: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	80
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	81
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	81
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	82
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen	88
Tabelle 4-32: Studienpool – weitere Untersuchungen	90
Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-36: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität – weitere Untersuchungen.....	112
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen	114
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	115
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberlebensrate aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	120

Tabelle 4-43: Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	121
Tabelle 4-44: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-45: Ergebnisse für PFS aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Rate des progressionsfreien Überlebens aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	127
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	128
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt bestes Ansprechen aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	128
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	129
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	130
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität: EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen.....	131
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	132
Tabelle 4-53: Berücksichtigungsanteil der Patienten für die Analyse des EORTC QLQ-C30-Fragebogens in der Studie CA209-275	132
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Fatigue - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	133
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Übelkeit und Erbrechen - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	134
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Schmerz - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	134
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Atemnot - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	135
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Insomnie - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	135
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Appetitverlust - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	136

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Obstipation - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	136
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Diarrhoe - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	137
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Symptome gemäß EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Symptome gemäß EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	139
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	140
Tabelle 4-66: Berücksichtigungsanteil der Patienten in der Analyse des QLQ-C30-Fragebogens in der Studie CA209-275	141
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – Dimension: Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	141
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität - Physische Funktion - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	142
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität - Rollenfunktion - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	142
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität - Emotionale Funktion - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	143
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität - Kognitive Funktion - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	143
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität - Soziale Funktion - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	144
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität - Finanzielle Schwierigkeiten - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	145
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (Krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	147

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (Krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	147
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen	149
Tabelle 4-78: Berücksichtigungsanteil der Patienten in der Analyse des EQ-5D-Fragebogens insgesamt nach Studie	149
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität EQ-5D-VAS aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	151
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität EQ-5D-VAS, MID = 7 mm, Patienten die eine Verschlechterung angeben aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität EQ-5D-VAS, MID = 10 mm, Patienten mit Verschlechterung aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	155
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität EQ-5D-VAS, MID=7 mm, Patienten mit Verbesserung aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	155
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität EQ-5D-VAS, MID=10 mm, Patienten mit Verbesserung aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	155
Tabelle 4-84: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....	157
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	161
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende, Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	162
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse bis 100 Tage nach Behandlungsende, Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	162
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, bis 30 Tage nach Behandlungsende aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	163
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 nach Preferred Term/System Organ Class mit Häufigkeit $\geq 5\%$ aus der Studie CA209-032 mit Nivolumab, Datenschnitt November 2016 – weitere Untersuchungen.....	163
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 nach Preferred Term/System Organ Class mit Häufigkeit $\geq 5\%$ aus der Studie CA209-275, mit Nivolumab, Datenschnitt September 2016 – weitere Untersuchungen.....	164

Tabelle 4-91: Beobachtungszeiten der unerwünschten Ereignisse aus den Studien zu Nivolumab und der zVT - weitere Untersuchungen	165
Tabelle 4-92: Liste der im historischen Vergleich dargestellten UE-Kategorien und Einzel-UE – weitere Untersuchungen	166
Tabelle 4-93: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 und 4 – weitere Untersuchungen	167
Tabelle 4-94: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	167
Tabelle 4-95: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen	168
Tabelle 4-96: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Anämie vom Grad 3 und 4 – weitere Untersuchungen.....	169
Tabelle 4-97: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Febrile Neutropenie vom Grad 3 und 4 – weitere Untersuchungen.....	169
Tabelle 4-98: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Leukopenie vom Grad 3 und 4 – weitere Untersuchungen	170
Tabelle 4-99: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Neutropenie vom Grad 3 und 4 – weitere Untersuchungen.....	170
Tabelle 4-100: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Thrombozytopenie vom Grad 3 und 4 – weitere Untersuchungen	171
Tabelle 4-101: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen febriler Neutropenie – weitere Untersuchungen.....	171
Tabelle 4-102: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie – weitere Untersuchungen	172
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	173
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Fatigue“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen	177
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Übelkeit und Erbrechen“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen	179

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Schmerz“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen	181
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Atemnot“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen	183
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Insomnie“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen	184
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Appetitverlust“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen	186
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Obstipation“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen	188
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Diarrhoe“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen	190
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Fatigue“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen.....	192
Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Übelkeit und Erbrechen“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen	193
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Schmerz“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen.....	195
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Atemnot“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen.....	197
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Insomnie“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen.....	199
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Appetitverlust“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen	200
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Obstipation“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen	202
Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Diarrhoe“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen.....	204

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für die Dimension ‚Globaler Gesundheitsstatus‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	206
Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für die Dimension ‚Physische Funktion‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	208
Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für die Dimension ‚Rollenfunktion‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	210
Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für die Dimension ‚Emotionale Funktion‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	212
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für die Dimension ‚Kognitive Funktion‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	213
Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für die Dimension ‚Soziale Funktion‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	215
Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für die Dimension ‚Finanzielle Schwierigkeiten‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	217
Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für ‚Globaler Gesundheitsstatus‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	219
Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für ‚Physische Funktion‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	221
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für ‚Rollenfunktion‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	223
Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für ‚Emotionale Funktion‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	225
Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für ‚Kognitive Funktion‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	226
Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für ‚Soziale Funktion‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	228
Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für ‚Finanzielle Schwierigkeiten‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen	230

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D-VAS, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	232
Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D-VAS, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	237
Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 bis 30 Tage nach Behandlungsende, Auswertung aller erfassten UE (inkl. Progress) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	241
Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungsende, Auswertung aller erfassten UE (inkl. Progress) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	245
Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende, Auswertung aller erfassten UE (inkl. Progress) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	249
Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit: Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende, Auswertung aller erfassten UE (inkl. Progress) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	254
Tabelle 4-140: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende – weitere Untersuchungen....	262
Tabelle 4-141: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	267
Tabelle 4-142: Zusammenfassung der Bewertungen zum Zusatznutzen über die Endpunkte hinweg	272
Tabelle 4-143: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	273
Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-275	333
Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-032	346
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Vaughn 2009	356
Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bellmunt 2009	362
Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bellmunt 2017	368
Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-275	374
Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-032	382
Tabelle 4-151 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Vaughn 2009	388
Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bellmunt 2009.....	393

Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bellmunt 2017.....398

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt	71
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	79
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen	87
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben, Nivolumab-Studie CA209-032, Datenschnitt März 2016 (mediane Nachbeobachtungsdauer 9,72 Monate).....	116
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben, Nivolumab-Studie CA209-032, Datenschnitt November 2016 (mediane Nachbeobachtungsdauer 9,89 Monate).....	117
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben, Nivolumab-Studie CA209-275, Datenschnitt Mai 2016 (mediane Nachbeobachtungsdauer 7,00 Monate).....	118
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben, Nivolumab-Studie CA209-275, Datenschnitt September 2016 (mediane Nachbeobachtungsdauer 7,74 Monate).....	119
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben, gepoolte Analyse der Nivolumab-Studien CA209-032 und CA209-275, Datenschnitte November und September 2016 (mediane Nachbeobachtungsdauer 8,75).....	120
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben nach Prüferarzt, Nivolumab-Studie CA209-032, Datenschnitt November 2016.	125
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben nach BIRC, Nivolumab-Studie CA209-275, Datenschnitt September 2016.	126
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben nach Prüferarzt (CA209-032) und BIRC (CA209-275), gepoolte Analyse der Nivolumab-Studien CA209-032 und CA209-275, Datenschnitte November und September 2016.	127
Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf der Skala für die Dimension „globaler Gesundheitsstatus“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-275 – weitere Untersuchungen.....	146
Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf der mittleren Veränderung zu Baseline der Skala EQ-5D-VAS aus Studie CA209-032 mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	152
Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf der mittleren Veränderung zu Baseline der Skala EQ-5D-VAS aus Studie CA209-275 mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	153
Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf der mittleren Veränderung zu Baseline der Skala EQ-5D-VAS aus Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen.....	154
Abbildung 4-17: Flow-Chart der Studie CA209-275 – Überblick.....	345
Abbildung 4-18: Flow-Chart der Studie CA209-032 – Überblick.....	355

Abbildung 4-19: Flow-Chart der Studie Vaughn 2009 – Überblick361
Abbildung 4-20: Flow-Chart der Studie Bellmunt 2009 – Überblick.....367
Abbildung 4-21: Flow-Chart der Studie Bellmunt 2017 – Überblick.....372

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Absolute Differenz der medianen Überlebenszeit
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ARR	Absolute Risikoreduktion
BIRC	Verblindetes unabhängiges Review-Komitee (Blinded Independent Review Committee)
BMI	Body Mass Index
BMS	Bristol-Myers Squibb
BOR	Bestes Ansprechen (Best Overall Response)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Datenerhebungsformular (Case Report Form)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTR	Clinical Trials Register
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC (-QLQ)	European Organization for Research and Treatment of Cancer (Quality of Life Questionnaire)
EP	Endpunkt
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FU	Follow-up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GCP	Good Clinical Practice
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ID	Inzidenzdichte (Incidence Density)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ir	Immunvermittelt (immune related)
irSUE	Schwerwiegende(s) immunvermittelte(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
irUE	Immunvermittelte(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
IRRC	zentrales unabhängiges Review Komitee
ITT	Intention to treat
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
IWG	International Working Group
k.E.	Kein Ereignis
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KME	Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit
KOF	Körperoberfläche
LS MW	Kleinste Quadrate Mittelwert
lt.	Laut
m ²	Quadratmeter
MAX	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
MIN	Minimum
mm	Millimeter
MRT/MRI	Magnetresonanztomografie/Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
NA	Nicht anwendbar (nicht berechenbar bzw. nicht berichtet/Not)

Abkürzung	Bedeutung
	Applicable)
NCI	National Cancer Institute
Nivo	Nivolumab
NW	Arzneimittelnebenwirkung(en)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progress (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient Reported Outcomes
PT	Preferred Term
Q1	Erstes Quartil
Q2W	Alle 2 Wochen
Q3	Drittes Quartil
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ROW	Rest der Welt (Rest Of World)
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
RRR	Reversiertes relatives Risiko (umgedrehte Effektrichtung)
SAP	Statistischer Analyseplan
StD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SD	Stable Disease
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference)
SOC	Systemorganklasse oder Therapiestandard (Standard of Care)
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anmerkung:

Zur besseren Lesbarkeit wurde meist die männliche Form (z.B. „Responder“, „Patient“, „Arzt“ usw.) verwendet. Damit ist stets auch die weibliche Form gemeint.

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

Ist für Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie (1) ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisbar?

Population, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientyp

Der G-BA definierte folgende zVT für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie (2):

- Frührezidiv (≤ 6 Monate): Vinflunin
- Spätrezidiv ($> 6-12$ Monate): Vinflunin oder eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie (für Patienten, die, abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

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

Datenquellen

Zur Erfassung der aktuellen klinischen Evidenz im Hinblick auf die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie wurde eine umfassende systematische Recherche in medizinischen Datenbanken durchgeführt. Die Recherche umfasste sowohl eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials als auch eine Handsuche sowie eine Studienregistersuche in den Registern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, PharmNet.Bund und ICTRP Search Portal.

Die Zulassung von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie basiert auf Daten aus nicht-kontrollierten Studien (1). Es lagen zwei relevante einarmige Studien vor. Daher wurden die Selektionskriterien hinsichtlich des Studientyps breiter gefasst und es wurden neben (randomisierten) prospektiv

geplanten vergleichenden Studien auch nicht-vergleichende Interventionsstudien und Fallserien eingeschlossen.

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
Studienpopulation	E1: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom	A1: Nicht erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom
Indikation	E2: Lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	A2: Nicht: lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie
Endpunkte	E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (z.B. Gesamtüberleben (OS)) • Morbidität (z.B. EORTC QLQ-C30) • Lebensqualität (z.B. EQ-5D, EORTC QLQ-C30) • Verträglichkeit (z.B. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) 	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Verträglichkeit herangezogen werden können
Intervention	E4: Nivolumab bzw. zugelassene Therapieoption wie Vinflunin oder eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien	A4: Kein Nivolumab bzw. zugelassene Therapieoption wie Vinflunin oder eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien
Dosierung/Applikation	E5: Dosierung nach Fachinformation	A5: Dosierung nicht entsprechend der Fachinformation

Publikationstyp	E6: Vollpublikationen	A6: Studien, für die weder eine Volltext-Publikation vorliegt noch als Studienbericht oder als ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z.B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien.
Studiendesign	E7: RCT oder vergleichende klinische Studie oder prospektiv geplante klinische Studie*	A7: Keine prospektiv geplante klinische Studie*
Vergleichstherapie	E8: Keine Einschränkungen	A8 -
Veröffentlichungszeitraum	E9: Keine Einschränkungen	A9 -
Sprache	E10: Deutsch oder Englisch	A10: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	E11: Mehrfachpublikation mit Zusatzinformation	A11: Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformation
Studienstatus	E12: Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A12: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie. *: Die Suche wurde zunächst für RCT durchgeführt und dann auf vergleichende klinische Studien und schließlich auf prospektiv geplante klinische Studien ausgeweitet.		

Bei der Selektion nach dem Studiendesign wurde so vorgegangen, dass nach der jeweils höchsten Evidenzstufe gesucht wurde. Im ersten Schritt wurde eine Suche durchgeführt, in der nach vergleichenden Studien inklusive RCT gesucht wurde. Da keine vergleichenden Studien identifiziert wurden, wurde in einer zweiten Suche das Kriterium nach dem Studiendesign auf prospektiv geplante klinische Studien ausgeweitet, die auch nicht vergleichend, also einarmig sein konnten.

Ausgeschlossen wurden Studien, die mindestens einem der oben genannten Einschlusskriterien nicht entsprachen.

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden die Kategorien hohe, mäßige und geringe Ergebnissicherheit gemäß IQWiG herangezogen (3).

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen. Diese Klassifizierung folgte den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (3) sowie den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA), die regelhaft auch bei der Bewertung von RCT in onkologischen Indikationen herangezogen werden, da hier oft nur eine Zulassungsstudie vorliegt (4, 5). Diese umfassen neben der Größe der Studie Aspekte wie Datenqualität, Ausmaß der statistischen Signifikanz, interne und externe Validität, Konsistenz, klinische Relevanz und Plausibilität der überprüften Hypothese. Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wurde, erfolgte die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zVT wurden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten pro Endpunktkategorie herangezogen, wenn sie in den eingeschlossenen Studien verfügbar waren:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- **Morbidität**
 - EORTC-QLQ-C30
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - EORTC-QLQ-C30
 - European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)
 - EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS)
- **Verträglichkeit**
 - Jegliches unerwünschtes Ereignis (UE)
 - UE mit CTCAE Grad ≥ 3 bzw. 3-4
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Therapieabbruch wegen UE

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die in den Studien CA209-275, CA209-032 sowie den Studien zur zVT Vinflunin bei Früh- und Spätrezidiv für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der vergleichenden Nachweise ist methodenbedingt eingeschränkt. Aufgrund der Eigenschaften der Studien (Abschnitt 4.4.1) und der Ergebnisse ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens folgendermaßen zu klassifizieren:

- Für alle Endpunkte als Anhaltspunkt aufgrund der Limitationen des historischen Vergleichs

In **Tabelle 4-2** werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von 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 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt weitere Untersuchungen	Nivolumab ⁽¹⁾ bzw. Nivolumab vs. zVT Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben (OS)	Nivolumab vs. Vinflunin ⁽²⁾ : HR = 0,88 [0,68; 1,13] (Vaughn 2009, 1. Datenschnitt) HR = 0,91 [0,72; 1,15] (Vaughn 2009, 2. Datenschnitt) HR = 0,93 [NA; NA] (Bellmunt 2017)	Zusatznutzen: Nicht belegt
Morbidität: EORTC QLQ-C30		
EORTC QLQ-C30	Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)⁽³⁾ Nivolumab (CA209-275): Fatigue 96 (37%); 83 (32%) Übelkeit und Erbrechen 45 (17%); 30 (12%) Schmerz 66 (25%); 76 (29%) Atemnot 57 (22%); 43 (16%) Insomnie 64 (24%); 53 (20%) Appetitverlust 63 (24%); 44 (17%) Obstipation 52 (20%); 48 (18%) Diarrhoe 35 (13%); 28 (11%)	Zusatznutzen: Nicht nachgewiesen ⁽⁵⁾
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30		
EORTC QLQ-C30	Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)⁽³⁾ Nivolumab (CA209-275): Globaler Gesundheitszustand 80 (31%); 62 (24%) Physisches Funktionsniveau 68 (26%); 49 (19%) Rollen Funktionsniveau 86 (33%); 52 (20%) Emotionales Funktionsniveau 48 (18%); 51 (20%) Kognitives Funktionsniveau 74 (28%); 42 (16%) Soziales Funktionsniveau 69 (27%); 58 (22%) Finanzielle Schwierigkeiten 38 (15%); 43 (17%)	Zusatznutzen: Nicht nachgewiesen ⁽⁵⁾

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D-VAS		
EQ-5D-VAS	Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)⁽³⁾ Nivolumab (CA209-275 und CA209-032): EQ5D-VAS 128 (39%); 110 (33%)	Zusatznutzen: Nicht nachgewiesen ⁽⁵⁾
Verträglichkeit		
UE mit CTCAE Grad 3-4 ⁽⁴⁾	Nivolumab vs. Vinflunin ⁽⁶⁾ : 61% vs. 80%; RR = 0,77 [0,68; 0,86] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
SUE	Nivolumab vs. Vinflunin ⁽⁶⁾ : 54% vs. 51%; RR = 1,06 [0,88; 1,28]	Zusatznutzen: Nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE	Nivolumab vs. Vinflunin ⁽⁷⁾ : 20% vs. 19%; RR = 1,02 [0,71; 1,47]	Zusatznutzen: Nicht belegt
Anämie mit CTCAE Grad 3-4	Nivolumab vs. Vinflunin ⁽⁶⁾ : 8% vs. 16%; RR = 0,48 [0,29; 0,82] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Febrile Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4	Nivolumab vs. Vinflunin ⁽⁶⁾ : 0% vs. 7%; RR = 0,02 [0,00; 0,35] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Leukopenie mit CTCAE Grad 3-4	Nivolumab vs. Vinflunin ⁽⁶⁾ : 0% vs. 49%; RR = 0,00 [0,00; 0,05] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich, dramatischer Effekt
Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4	Nivolumab vs. Vinflunin ⁽⁶⁾ : 1% vs. 58%; RR = 0,01 [0,00; 0,04] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich, dramatischer Effekt
Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3-4	Nivolumab vs. Vinflunin ⁽⁶⁾ : 1% vs. 3%; RR = 0,17 [0,03; 0,87] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Therapieabbruch wegen febriler Neutropenie	Nivolumab vs. Vinflunin ⁽⁶⁾ : 0% vs. 0%; RR = 0,44 [0,01; 22,04]	Zusatznutzen: Nicht belegt
Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie	Nivolumab vs. Vinflunin ⁽⁶⁾ : 0% vs. 5%; RR = 0,04 [0,00; 0,72] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar; RR = Relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala; zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie

- (1) Daten nur zu Nivolumab, wenn keine geeigneten Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden konnten.
- (2) Die Hazard Ratios basieren auf den Angaben zum medianen Überleben, da keine individuellen Patientendaten für die Vinflunin-Studien vorlagen und die Kaplan-Meier Plots keine Extraktion der Daten zuließen. Bei Fehlen der Anzahl Ereignisse konnte kein 95%-Konfidenzintervall für das HR berechnet werden.
- (3) Als Response-Kriterium wurde für den EORTC QLQ-C30 für alle Einzelskalen 10 verwendet, beim EQ-5D-VAS wurden 7 mm verwendet.
- (4) Berücksichtigung des Ereignisses mit dem höchsten Schweregrad.
- (5) Ableitung eines Zusatznutzens nicht möglich, da keine Daten zur zVT vorliegen.
- (6) Daten für Vinflunin aus der Studie Vaughn 2009.
- (7) Daten für Vinflunin aus den Studien Vaughn 2009 und Bellmunt 2017.

Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT Vinflunin für Patienten mit Früh- und Spätrezidiv

Der G-BA hat für die gesamte Population, d.h. für die Patienten mit Früh- und Spätrezidiv nach platinhaltiger Chemotherapie, Vinflunin als zVT bestimmt. Zusätzlich wurde für die Population mit Spätrezidiv (> 6-12 Monate) als weitere zVT eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie für Patienten, die, abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie für eine solche in Frage kommen, definiert.

Für Vinflunin wurden für den historischen Vergleich geeignete Studien identifiziert, so dass die gesamte Population durch den historischen Vergleich abgedeckt ist (Vaughn 2009 (6) und Bellmunt 2017 (7) für die Hauptanalyse und Bellmunt 2009 (8) für eine Sensitivitätsanalyse). Für die zusätzlich vom G-BA definierte zVT der erneuten cisplatinbasierten Chemotherapie in der Teilpopulation der Patienten mit Spätrezidiv wurden keine geeigneten Studien für einen historischen Vergleich identifiziert. Daher basiert die Herleitung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zVT in diesem Dossier auf der Gesamtpopulation im Vergleich zu Vinflunin.

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Der historische Vergleich von Vinflunin zu den gepoolten Patientendaten aus den Studien CA209-275 und CA209-032 zeigt einen numerischen Vorteil zu Gunsten von Nivolumab gegenüber beiden Datenschnitten der Studie Vaughn 2009. Insgesamt lässt sich kein Zusatznutzen aus den Ergebnissen zum Gesamtüberleben ableiten. In der Studie Bellmunt 2017 wurde das mediane Überleben berichtet. Für die mit Vinflunin behandelten Patienten lag

das mediane Überleben in der ITT Population bei 8,35 Monaten. Damit ergibt sich ein HR von 0,93. Ein 95%-Konfidenzintervall konnte nicht berechnet werden, da in der Studie Bellmunt 2017 keine Ereignisraten für die ITT Population berichtet sind. Es besteht somit auf Grund der numerischen Vorteile für Nivolumab kein Anhaltspunkt für einen Nachteil von Nivolumab gegenüber der zVT Vinflunin. Die Sensitivitätsanalysen zeigen die Robustheit der Ergebnisse.

Morbidität

EORTC QLQ-C30

In der Responderanalyse zeigten in den meisten Skalen ähnlich viele Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung wie Verbesserung. Vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation sowie einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität sind mindestens gleichbleibende Morbiditätsskalen für den Patienten bedeutsam und die Patienten profitieren von einer Therapie mit Nivolumab. **Aufgrund fehlender Daten zur Morbidität für die zVT lässt sich ein Zusatznutzen aus formellen Gründen nicht ableiten.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 zeigten sich im Zeitverlauf mit Nivolumab ähnlich viele Patienten mit Verschlechterung wie Verbesserung zum Ausgangswert. Vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation sowie einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität ist eine mindestens gleichbleibende Lebensqualität für den Patienten bedeutsam und die Patienten profitieren von einer Therapie mit Nivolumab. **Aufgrund fehlender Daten zur Lebensqualität für die zVT lässt sich ein Zusatznutzen aus formellen Gründen nicht ableiten.**

EQ-5D-VAS

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 werden durch die Ergebnisse der EQ-5D-VAS bestätigt. Auch hier geben ähnlich viele Patienten im Studienverlauf bei der Behandlung mit Nivolumab eine Verschlechterung wie Verbesserung der Lebensqualität an. Vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation sowie einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität ist eine mindestens gleichbleibende Lebensqualität für den Patienten bedeutsam und die Patienten profitieren von einer Therapie mit Nivolumab. **Aufgrund fehlender Daten zur Lebensqualität für die zVT lässt sich ein Zusatznutzen aus formellen Gründen nicht ableiten.**

Verträglichkeit

Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab und der zVT wurde im historischen Vergleich untersucht. Dabei wurden neben den Standardkategorien alle einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 und mit Therapieabbruch wegen einzelner UE untersucht, die für Vinflunin berichtet wurden. Anhand des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) als Approximation für die Behandlungsdauer in den Vinflunin-Studien und der Beobachtungszeit der UE bis 30 Tage nach letzter Dosis der Prüfmedikation in allen Studien kann in den Studien zu Nivolumab und Vinflunin auf sehr ähnliche Beobachtungszeiten für die UE geschlossen werden, so dass die Inzidenzraten und im historischen Vergleich berechneten Effektmaße eine Interpretation und Herleitung eines Zusatznutzens erlauben.

In den UE mit CTCAE Grad 3-4 und den einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 Anämie, Thrombozytopenie und Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie zeigten sich Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen, im einzelnen UE febrile Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4 ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und in den einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 Leukopenie und Neutropenie jeweils ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, der als dramatischer Effekt klassifiziert werden kann.

Solche dramatischen Effekte sind nicht allein durch ein hohes Verzerrungspotenzial im historischen Vergleich erklärbar. Aufgrund des methodisch grundsätzlich gegebenen Verzerrungspotenzials durch den historischen Vergleich kann als Ergebnissicherheit nur ein Anhaltspunkt abgeleitet werden. Aufgrund der Vielzahl an UE mit CTCAE Grad 3-4 mit einem beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen und zwei einzelnen UE mit einem dramatischen Effekt wird daher ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für die Verträglichkeit** abgeleitet.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6) sind die Berechnung von Effektmaßen und Tests zur Bewertung der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe für den Behandlungseffekt aufgrund des einarmigen Designs für die Nivolumab-Studien nicht sinnvoll möglich. Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der zVT lässt sich insgesamt formal kein Zusatznutzen ableiten.

Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit Früh- oder Spätrezidiv während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zVT sind die in der folgenden Tabelle zusammengefassten Ergebnisse maßgeblich.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Bewertungen zum Zusatznutzen über die Endpunkte hinweg

Zusatznutzen von Nivolumab	Größerer Schaden durch Nivolumab
Erheblicher Zusatznutzen (Anhaltspunkt), dramatischer Effekt <ul style="list-style-type: none"> • Leukopenie mit CTCAE Grad 3-4 • Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4 	-
Erheblicher Zusatznutzen (Anhaltspunkt) <ul style="list-style-type: none"> • Febrile Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4 	-
Beträchtlicher Zusatznutzen (Anhaltspunkt) <ul style="list-style-type: none"> • UE mit CTCAE Grad 3-4 • Anämie mit CTCAE Grad 3-4 • Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3-4 • Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie 	-

Insgesamt ergibt sich für die Kategorie Mortalität ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab. Die Morbidität wird anhand der im EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptome und die Lebensqualität anhand der Funktionsklassen des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D-VAS berichtet. Beide können für die Herleitung des Zusatznutzens nicht bewertet werden, da keine Daten für die zVT Vinflunin vorliegen. Daneben ergeben sich Zusatznutzen in diversen einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 mit Ausmaßen erheblich und beträchtlich, die in den Einzel-UE mit CTCAE Grad 3-4 Leukopenie und Neutropenie als dramatisch eingestuft werden. Da der Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab auf einem historischen Vergleich beruht, wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt gewertet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

In der Gesamtschau ergibt sich für die gesamte Population der Patienten mit Früh- und Spätrezidiv ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom auf Basis der dramatischen Verbesserung der Verträglichkeit. Es handelt sich um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Vinflunin“ bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere durch eine deutlich verbesserte Verträglichkeit.

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.

Fragestellung:

Ist für Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie (1) ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisbar?

Population, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientyp

Der G-BA definierte folgende zVT für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie (2):

- Frührezidiv (≤ 6 Monate): Vinflunin

- Spätrezidiv (> 6-12 Monate): „Vinflunin oder eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)“

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

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 4-4.

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag (3).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Nivolumab erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie.

Intervention

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

Vergleichstherapie

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur zVT (2) wurden als Einschlusskriterium für Studien folgende Vergleichstherapien (Komparatoren in der Studie) definiert:

- Frührezidiv (≤ 6 Monate): Vinflunin
- Spätrezidiv ($> 6-12$ Monate): Vinflunin oder eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

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

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

Endpunkte

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

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studientypen

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie zu bestimmen. Im Rahmen der Zulassung für Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom wurden keine randomisierten Vergleichsstudien durchgeführt.

Grundsätzlich sind randomisierte kontrollierte Studien, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnis-

unsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Auch bei seltenen Erkrankungen werden (randomisierte) prospektiv geplante vergleichende Studien als das Design der Wahl bei Nutzenbewertungen angesehen (3).

Die Zulassung von Nivolumab bei lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom basiert auf Daten aus nicht-kontrollierten Studien. Es lagen zwei relevante einarmige Studien mit Nivolumab vor. Um die Basis der Zulassungsentscheidung abzubilden, wurde im ersten Schritt nach vergleichenden Studien gesucht und diese Suche dann auf prospektiv geplante klinische Studien ohne Einschränkung auf vergleichende Studien durchgeführt.

Studiendauer

Es werden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen, da die Studiendauer beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom 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 werden Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

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

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
Studienpopulation	E1: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom	A1: Nicht erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom
Indikation	E2: Lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie	A2: Nicht: Lokal fortgeschrittenes nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie
Endpunkte	E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit: • Mortalität (z.B. Gesamtüberleben (OS))	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können

	<ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (z.B. EORTC QLQ-C30) • Lebensqualität (z.B. EQ-5D, EORTC QLQ-C30) • Verträglichkeit (z.B. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) 	
Intervention	E4: Nivolumab bzw. zugelassene Therapieoption wie Vinflunin oder eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien	A4: Kein Nivolumab bzw. zugelassene Therapieoption wie Vinflunin oder eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien
Dosierung/Applikation	E5: Dosierung nach Fachinformation	A5: Dosierung nicht entsprechend der Fachinformation
Publikationstyp	E6: Vollpublikationen	A6: Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch als Studienbericht oder als ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z.B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien.
Studiendesign	E7: RCT oder vergleichende klinische Studie oder prospektiv geplante klinische Studie*	A7: Keine prospektiv geplante klinische Studie*
Vergleichstherapie	E8: Keine Einschränkungen	A8 -
Veröffentlichungszeitraum	E9: Keine Einschränkungen	A9 -
Sprache	E10: Deutsch oder Englisch	A10: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	E11: Mehrfachpublikation mit Zusatzinformation	A11: Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformation
Studienstatus	E12: Abgeschlossene Studien für die Ergebnisse vorliegen	A12: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
<p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p> <p>*: Die Suche wurde zunächst für RCT durchgeführt und dann auf vergleichende klinische Studien und schließlich auf prospektiv geplante klinische Studien ausgeweitet .</p>		

Alle Studien, die mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden begründet unter Nennung des Ausschlusskriteriums ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die Suche wurde am 05.05.2017 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>, einschließlich „online first“)
- EMBASE (<http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>)
- Ergänzende Handsuche in o.g. Datenbanken

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wird eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel:

Die Suche erfolgt entsprechend den Vorgaben in den folgenden Studienregistern

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>) am 04.05.2017
- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>) am 04.05.2017
- PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) am 03.05.2017
- ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) am 03.05.2017

Die Recherche wurde für jede Datenbank mit einer jeweils individuell adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien und Ergebnisse sind Anhang 4-B zu entnehmen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 wurden in einem ersten Schritt Dubletten durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (EndNote X7) identifiziert und in einem weiteren Schritt händisch nachselektiert und entfernt.

Die inhaltliche Selektion relevanter 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):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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

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

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

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung von Patienten bzw. Behandlern,
- ergebnisgesteuerter Berichterstattung,
- sonstigen Aspekten

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

Falls bereits die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (A) als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“ bewertet. Ansonsten wurden bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) nach den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Aspekte bewertet:

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

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

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

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen (3):

- *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 (3).

Für nicht vergleichende Studien erfolgte ebenfalls eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunkt-Ebene. Die Randomisierungs-Aspekte sind dabei „nicht zutreffend“. Ein Vergleich basierend auf einarmigen Studien ist methodenbedingt potenziell hoch verzerrt (3), während auf Studienebene das Verzerrungspotenzial „nicht zutreffend“ ist, da keine vergleichende Information durch die Studie selbst gegeben wird.

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-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Design und Methodik der Zulassungsstudien wurde anhand der Items 2 bis 11 des TREND-Statements (9) beschrieben, da es sich bei allen Studien entweder um einarmig durchgeführte Studien oder um Studien handelt, bei denen nur ein Arm für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet wurde. Die Beschreibung des Patientenflusses erfolgte anhand des Item 12 des TREND Statements. Für Analysen von Patientengruppen, die aus verschiedenen Einzelstudien und Fallserien selektiert wurden, wurden Designcharakteristika der Einzelstudien (Population, Intervention, Ort und Dauer der Durchführung, primärer Endpunkt patientenrelevante sekundäre Endpunkte) in Tabellenform dargestellt. Eine ausführlichere Darstellung der Designcharakteristika in Anhang 4-E erfolgte nur für Studien, die in ihrer Gesamtheit in die Bewertung eingingen.

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

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.

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 Studienpopulation der Studien zu Nivolumab und der zVT wurde anhand demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben. Folgende Faktoren wurden berücksichtigt, wenn berichtet:

- Alter (metrisch)
- Altersgruppen (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- ECOG-Performance Status (0, ≥ 1)
- Karnofsky-Index (70, 80, 90, 100)
- Kreatinin-Clearance in mL/min (> 60, 30-60, < 30; 20-60)
- Viszerale Metastasen (Ja, Nein)
- Progression innerhalb von 6 Monaten nach früherer Chemotherapie (Ja, Nein; < 3 Monate, ≥ 3 - < 6 Monate, ≥ 6 - < 12 Monate, ≥ 12 Monate)
- Ort der Metastasen (Leber, Lymphknoten)
- Baseline Hämoglobin (< 10 G/dL, ≥ 10 G/dL)
- Ort des Primärtumors (Blase, Nierenbecken, Ureter, andere)
- Ethnie (weiß, andere, nicht berichtet)
- Region (USA / Kanada, Japan, Rest der Welt)

Die Selektion der dargestellten Patientencharakteristika orientierte sich dabei an den in Studien der zVT und Nivolumab berichteten Charakteristika, um die Ähnlichkeit der Studien von Nivolumab und der zVT für den historischen Vergleich untersuchen zu können.

Patientenrelevante Endpunkte

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

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (Gesamtüberleben, OS)
- **Morbidität**
 - EORTC-QLQ-C30

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - EORTC-QLQ-C30
 - European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D):
 - EQ-5D Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS)
- **Verträglichkeit**
 - Jegliches unerwünschtes Ereignis (UE)
 - UE mit CTCAE Grad ≥ 3 bzw. 3-4
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Therapieabbruch wegen UE

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel.

Operationalisierung/Validität

Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Startdatum der Behandlung 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 ggf. den Hazard Ratios (bei Vergleichen) werden Überlebensraten aus der Kaplan-Meier-Kurve für bestimmte Zeitintervalle dargestellt (bspw. 6-Monats-Überlebensrate).

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

Morbidität

EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die morbiditätsrelevanten Symptomskalen des häufig genutzten onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen (10) erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln und auch Nivolumab bzgl. der Morbidität durch den G-BA beurteilt worden (11).

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 den eingeschlossenen Studien mit dem *EORTC QLQ-C30* anhand folgender Dimensionen beurteilt: physikalische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion sowie gesundheitlicher Status insgesamt.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurden diese Dimensionen durch die Funktionsskalen des häufig genutzten onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen (10) erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln und auch Nivolumab bzgl. der Morbidität durch den G-BA beurteilt worden (11).

EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene 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 EQ-5D-VAS verwendet. Der EQ-5D ist ein häufig genutzter Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einer eindimensionalen Maßzahl (EQ-5D-Index-Wert) beschreibt. Diese fünf Dimensionen umfassen: Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Aus der Summe der Werte für die verschiedenen Dimensionen ergibt sich der Index Wert für die generische gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Operationalisiert wurde die Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands 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 und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung

Die Verträglichkeit der Therapie wurde gemäß G-BA-Spruchpraxis in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage bzw. 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichem UE, zu UE Grad 3-4, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie zu Therapieabbruch wegen UE. Bei den UE mit Grad 3-4 ist zu beachten, dass für die Patienten generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wurde. Einzige Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, sondern nur UE vom Grad 1 oder 2 und das UE mit Grad 5, so wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert.

Die Hauptanalyse umfasste UE, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Diese wird auch im historischen Vergleich herangezogen. Ergänzend wird eine Analyse dargestellt, in der die UE, die bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, um solche Ereignisse bereinigt wurden, 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), die eindeutig einem Progress der Grunderkrankung des Urothelkarzinoms zuzuordnen sind, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Diejenigen

Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht ganz eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Ausgeschlossen wurden folgende PTs aus der

SOC “NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)” (Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):

- CANCER PAIN (Tumorschmerz)
- MALIGNANT ASCITES (maligner Aszites)
- MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION (Progression eines malignen Neoplasmas)
- METASTASES TO BONE (Knochenmetastasen)
- METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM (Metastasen im Zentralnervensystem)
- METASTASES TO LIVER (Lebermetastasen)
- METASTASES TO LUNG (Lungenmetastasen)
- METASTASIS (Metastase)
- TRANSITIONAL CELL CANCER OF RENAL PELVIS AND URETER METASTATIC (Urothelkarzinom)
- TRANSITIONAL CELL CARCINOMA (Übergangszellkarzinom)
- TUMOUR ASSOCIATED FEVER (tumorbedingtes Fieber)
- TUMOUR HAEMORRHAGE (Tumorblutung)
- TUMOUR PAIN (Tumorschmerz)

Weitere Erläuterungen zu Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Validität

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

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Time-to-event-Endpunkte

Gesamtüberleben

Zur Darstellung der einzelnen Studien und der gepoolten Studien zu Nivolumab werden Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95%-KI mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Analog werden die publizierten Ergebnisse der Studien zur zVT im Dossier dargestellt.

Im historischen Vergleich wird wie folgt vorgegangen. Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wird ein zweiseitiger Test auf Basis der Ereignisraten zur Abschätzung des Standardfehlers verwendet. Hazard Ratios (HR) und zugehörige Konfidenzintervalle (KI) zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden auf Basis der berichteten medianen Überlebenszeiten und Ereignisraten ermittelt.

Binäre Endpunkte

Ergänzende Analysen zum Gesamtüberleben (Objektive Ansprechrate (ORR), Bestes Ansprechen (BOR)), unerwünschte Ereignisse (UE)

Für Studien, für die die individuellen Patientendaten vorlagen, werden bei den unerwünschten Ereignissen die Inzidenzen aller erfassten UE ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung inklusive Progressionstermen bzw. 100 Tage nach Ende der Behandlung ohne Progressionsterme dargestellt. Für UE aus Publikationen werden die dort berichteten UE (treatment-emergent adverse events) berichtet.

EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS

Für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und für die EQ-5D-VAS liegen validierte Responsekriterien im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference (MID) vor. Für diese Endpunkte wurden die Ausgangswerte berichtet sowie Responderanalysen dargestellt, die jeweils den Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung angeben. Für den EORTC QLQ-C30 wurde für alle Einzelskalen dabei ein Minimal Important Difference (MID) von 10 verwendet (12).

Für den EQ-5D-VAS liegt ein validiertes Responsekriterium im Sinne einer individuellen MID von 7 mm und 10 mm vor (13). Entsprechend erfolgten Responderanalysen mit diesen MID Grenzen.

Weitere Erläuterungen zur Methodik der Sensitivitäts- und Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4 und zu Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.2.5.5.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Lagen für Studien die individuellen Patientendaten vor, wurden die Studien in den Analysen jeweils pro Behandlung gepoolt.

Da innerhalb der einarmigen Studien keine Effektschätzer berechnet wurden, wurde bei der Zusammenführung der Studien ein Faktor "Studie" nicht berücksichtigt, da nur jeweils ein Studienarm berücksichtigt wird und sich daher keine Heterogenität der Studien ermitteln lässt.

Lagen keine individuellen Patientendaten vor, so wurden die Studien nicht gepoolt, sondern individuelle Effektschätzer auf Basis der angegebenen medianen Überlebenszeiten und ggf. Ereignisraten errechnet.

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.

Sensitivitätsanalysen

Endpunkt Gesamtmortalität

Als Sensitivitätsanalyse wurde die Studie Bellmunt 2009 für die zVT Vinflunin herangezogen, in der die Verteilung der Patienten nach ECOG PS zu Baseline deutlich von der in den Nivolumab-Studien abwich. Mit einem höheren Anteil Patienten mit ECOG PS 1 in der Bellmunt 2009 war die Prognose in den mit Vinflunin behandelten Patienten schlechter, so dass es zu einer Verzerrung zu Gunsten von Nivolumab kommt.

Endpunkt Verträglichkeit

Als Sensitivitätsanalyse wurde die Studie Bellmunt 2009 für die zVT Vinflunin herangezogen, in der die Verteilung der Patienten nach ECOG PS zu Baseline deutlich von der in den Nivolumab-Studien abwich. Die Sensitivitätsanalyse wurde für die einzige in der Bellmunt berichteten UE-Kategorie "Abbruch wegen UE" durchgeführt.

Ergänzende Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

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

Das Gesamtüberleben (OS) ist wie beschrieben einer der wichtigsten Endpunkte in Studien zu fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, jedoch birgt dieser aufgrund des Einflusses von Folgetherapien immer auch ein Verzerrungspotential. Aus diesem Grund ist PFS ein weiterer relevanter und wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien. Die EMA benennt als relevante Endpunkte in onkologischen Studien neben Heilung und Überleben das progressionsfreie bzw. krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS). Dabei bezeichnet die EMA PFS als patientenrelevanten Endpunkt: „Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient.“ (4, 5).

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

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 keinen Progress haben und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Weisen Patienten keine Beurteilung des Tumorstatus während der Studie auf und versterben nicht, werden sie zum Zeitpunkt ihrer Randomisierung zensiert. Erhalten Patienten ohne vorherige dokumentierte Progression eine Folgetherapie zur Krebsbehandlung, werden sie zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus vor oder mit Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung zensiert.

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

Zusatzanalyse 2: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate (ORR)), Bestes Ansprechen (Best Overall Response (BOR)), Dauer des Ansprechens (DOR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

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

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. BOR ist definiert als das beste Ausmaß des

Ansprechens, welches im Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der nach RECIST v1.1 objektiv dokumentierten Progression oder dem Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung berichtet wird, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten ohne dokumentierte Progression oder ohne Folgetherapie zur Krebsbehandlung werden alle verfügbaren Messpunkte mit bestätigtem Ansprechen zur Bestimmung der BOR herangezogen. Für Patienten, welche die Behandlung nach einer Progression fortführten, wurde der BOR auf Basis aller Messpunkte, bis zum Zeitpunkt der initialen nach RECIST v1.1 definierten Progression, bestimmt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein. Analog wurden die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen auf Basis der Bewertungen nach RECIST 1.1 bestimmt.

Das ORR, BOR, DOR und TTR wurden analysiert, wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieses Endpunkts nicht dargestellt (siehe 4.2.5.5).

Ergänzende Analysen für den Endpunkt Verträglichkeit

Zusatzanalyse: UE bis 100 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Zusätzlich zur Hauptanalyse der Verträglichkeit, die analog der Studie zur zVT alle UE bis 30 Tage nach Behandlungsende umfasst, wird analog zu den früheren Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab eine Analyse der UE bis 100 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung durchgeführt und dargestellt. Dazu wird die Analyse um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind.

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 Urothelkarzinoms darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt. Ausgeschlossen wurden folgende PTs aus der SOC “NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)” (Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):

- CANCER PAIN (Tumorschmerz)
- MALIGNANT ASCITES (maligner Aszites)
- MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION (Progression eines malignen Neoplasmas)
- METASTASES TO BONE (Knochenmetastasen)
- METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM (Metastasen im Zentralnervensystem)
- METASTASES TO LIVER (Lebermetastasen)

- METASTASES TO LUNG (Lungenmetastasen)
- METASTASIS (Metastase)
- TRANSITIONAL CELL CANCER OF RENAL PELVIS AND URETER METASTATIC (Urothelkarzinom)
- TRANSITIONAL CELL CARCINOMA (Übergangszellkarzinom)
- TUMOUR ASSOCIATED FEVER (tumor-bedingtes Fieber)
- TUMOUR HAEMORRHAGE (Tumorblutung)
- TUMOUR PAIN (Tumorschmerz)

Die Analyse wird analog zur Hauptanalyse für UE analysiert und dargestellt. Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieses Endpunkts nicht dargestellt (siehe 4.2.5.5). Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Dosis der zugeordneten Behandlung ein.

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 bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie für die beiden Studien für Nivolumab (CA209-275 und CA209-032) sind durch die o.g. Vorgaben sowie die geplanten Subgruppenanalysen der Phase-II-Studie CA209-275 definiert. Es wurden folgende Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamt mortalität), Morbidität (EORTC-QLQ-C30 Symptome, Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung um 10 oder mehr Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) und Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30 Funktionsklassen, Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung um 10 oder mehr Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, und EQ-5D-VAS, Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung um 7 oder mehr Millimeter im Vergleich zum Ausgangswert) sowie zu den Sicherheitsendpunkten (UE bis 30 Tage nach Behandlungsende) durchgeführt:

- Altersgruppe 1 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Altersgruppe 2 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Region (US, Japan, Rest der Welt (ROW))
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnie (weiß vs. afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere vs. nicht berichtet)
- ECOG Performance Status (0 vs. 1)
- Lebermetastasen zu Baseline (Ja vs. Nein)
- Viszeralmetastasen zu Baseline (Lunge, Leber und Knochen) (Ja vs. Nein)
- Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline (Ja vs. Nein)
- Baseline Hämoglobin (< 10 G/DL vs. ≥ 10 G/DL)
- Anzahl vorangegangener Regime im metastasierten Erkrankungsstadium (0 vs. 1 vs. 2 vs. ≥ 3)

- Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung 1 (< 3 Monate vs. ≥ 3 - < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate)
- Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung 2 (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate)
- Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung 3 (< 12 Monate vs. ≥ 6 Monate)
- Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung 4 (< 6 Monate vs. 6 - < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)
- Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2 vs. 3)
- Baseline Kreatininausscheidung (< 30 mg/min vs. 30 - < 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min vs. nicht berichtet)
- Initiale Tumorlokalisierung (Harnblase vs. Nierenbecken, Harnleiter)
- PD-L1 Status 1 (< 1% vs. ≥ 1 %)
- PD-L1 Status 2 (< 5% vs. ≥ 5 %)

Die durchgeführten Subgruppenanalysen bei den UE sollen dazu dienen, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext besser beurteilen zu können und insbesondere auch die Faktoren Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte auf Effektmodifikation untersuchen zu können.

Bei einem Patienten lag zu Baseline ein ECOG-PS von 3 vor. Daher wurde dieser Patient aus den Subgruppenanalysen ausgeschlossen.

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

Methodik der Subgruppenanalysen

Da keine Daten für die zVT vorlagen, wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen lediglich die Ergebnisse pro Endpunkt für Nivolumab deskriptiv dargestellt. Die Darstellung der Subgruppen erfolgte dabei ausschließlich auf Basis der gepoolten Daten der Studien CA209-275 und CA209-032 welche in dieser Form auch im historischen Vergleich verwendet werden.

Time-to-event-Analysen

Aufgrund des einarmigen Designs der eingeschlossenen Studien wurden ausschließlich Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis sowie der Kaplan-Meier Schätzer für das mediane OS dargestellt. Die Berechnung von Effektmaßen und Interaktionstests war wegen des einarmigen Designs nicht möglich.

Binäre Endpunkte

Aufgrund des einarmigen Designs der eingeschlossenen Studien wurden ausschließlich Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt. Die Berechnung von Effektmaßen und Interaktionstests war wegen des einarmigen Designs nicht möglich.

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden in Form von Tabellen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation dargestellt.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Mangels Subgruppenanalysen zur zVT können keine Aussagen zum Zusatznutzen aus einem historischen Vergleich der Subgruppen hergeleitet werden.

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 möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch

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.

„Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

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

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

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

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

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

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, 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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

4.2.5.6.1 Indirekter Vergleich

Da für Nivolumab keine vergleichenden Studien vorlagen, wurde kein adjustierter indirekter Vergleich gerechnet.

4.2.5.6.2 Historischer Vergleich

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung lagen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vor. Aufgrund des einarmigen Designs der Zulassungsstudien für Nivolumab (CA209-275 und CA209-032) war ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zVT wurde ein historischer (nicht-adjustierter) Vergleich unter Einbezug einer Vergleichsstudie durchgeführt. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der zVT beruht auf diesem historischen Vergleich. Zur Identifizierung von Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung von erwachsenen Patienten in der untersuchten Indikation wurde eine systematische Literaturrecherche entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3). Berücksichtigt wurden nach Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (2) Studien mit Vinflunin und Studien mit einer erneuten cisplatinbasierten Chemotherapie unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien.

Nachfolgend werden die wesentlichen methodischen Aspekte beschrieben, die dem historischen Vergleich zugrunde liegen.

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs sind in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Statistische Modelle

Gesamtmortalität

Für die Vinflunin-Studien waren keine Kaplan-Meier Plots in hinreichender Qualität mit genügend detaillierter Anzeige der Zensierungen und Angabe der Patienten unter Risiko für die ITT-Population verfügbar, so dass es nicht möglich war, die Daten aus den Graphiken zu reproduzieren, um mit den so generierten Daten eine Überlebenszeitanalyse durchführen zu können.

Für Überlebenszeitanalyse wurde daher zunächst für Nivolumab eine über die Studien hinweg gepoolte mediane Überlebenszeit bestimmt. Auf Basis der medianen Überlebenszeit von Nivolumab und der zVT wurde das Hazard Ratio berechnet. Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wird ein zweiseitiger Test auf Basis der Ereignisraten zur Abschätzung des Standardfehlers verwendet. Das 95% Konfidenzintervall und der p-Wert zur Bestimmung der statistischen Signifikanz des Hazard Ratios wurden mit Hilfe der

Ereignisraten berechnet, wenn diese berichtet waren. Da nicht für alle Studien zur zVT Ereignisraten berichtet waren und damit teilweise keine 95% KIs berechnet werden konnten, wurde auf eine Meta-Analyse der Hazard Ratios verzichtet und stattdessen der historische Vergleich der gepoolten Nivolumab-Studien mit jeder einzelnen Studie zur zVT berechnet und gemeinsam in einem Forestplot dargestellt.

Verträglichkeit

Die Inzidenzraten der Nivolumab Studien wurden gepoolt. Ebenso wurden die Ereignisraten der Studien zur zVT gepoolt, wenn zu einer UE-Kategorie Ergebnisse aus mehr als einer Studie vorlagen.

In einem Forestplot wurden pro UE-Kategorie die Anteile Patienten mit Ereignis pro Studie und für die gepoolten Ereignisraten dargestellt. Mit den gepoolten Ereignisraten wurde dann der historische Vergleich durchgeführt, indem das relative Risiko mit 95% Konfidenzintervall und zugehörigem p-Wert bestimmt wurde.

Prüfung auf Homogenität

Eine Prüfung auf Homogenität konnte nicht durchgeführt werden, da keine paarweisen Vergleiche vorlagen.

Prüfung auf Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche

Eine Prüfung auf Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche wurde nicht durchgeführt, da keine direkten Vergleiche vorlagen.

Code des Computerprogramms

Für die Durchführung der Analysen wurde die Software „R“ in der Version R 3.3.3. (R Foundation; R-Project.org) und SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) für die Berechnung der relativen Risiken verwendet. Die entsprechenden Programmcodes sind in Modul 5 hinterlegt.

Sensitivitätsanalysen

Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese sind in Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nicht zutreffend.					

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 05.05.2017.

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
Nicht zutreffend.	

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.

Allgemeines Vorgehen:

In der Suchstrategie erfolgte zunächst eine Suche nach vergleichenden Studien inklusive RCT (Abschnitt 4.3.1.1.2) sowie weiteren vergleichenden Studien (Abschnitt 4.3.2.1 und Abschnitt 4.3.2.2.1). Da keine vergleichenden Studien identifiziert wurden, wurde in einer zweiten, erweiterten Suche nach prospektiv geplanten klinischen Studien gesucht, die auch nicht vergleichend, also einarmig sein konnten (Abschnitt 4.3.2.3.1).

Suche nach vergleichenden Studien

Bei der bibliographischen Literaturrecherche wurde im ersten Schritt eine Suche nach vergleichende Studien durchgeführt. Bei der Selektion nach dem Studiendesign wurde so vorgegangen, dass nach der höchsten Evidenzstufe selektiert wurde. Im ersten Schritt wurde eine Studienselektion durchgeführt, in der nach RCT selektiert wurde. Wenn keine RCTs identifiziert wurden, wurde in einer zweiten Selektion das Kriterium nach dem Studiendesign auf prospektiv geplante klinische Studien ausgeweitet (siehe Abschnitt 4.3.2.1 und Abschnitt 4.3.2.2.1).

Ausgeschlossen wurden Studien, die mindestens einem der oben genannten Einschlusskriterien nicht entsprachen.

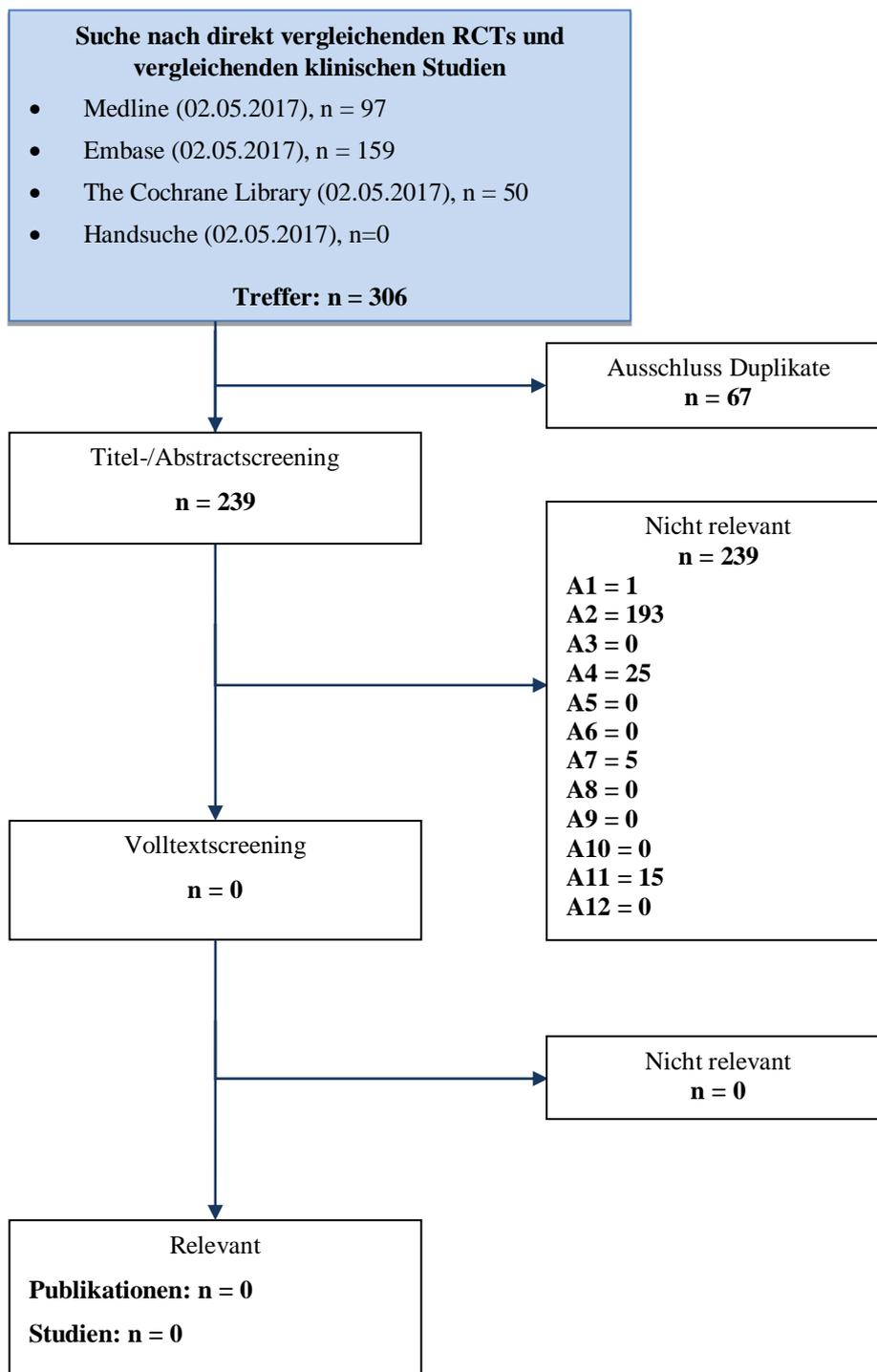


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden bei der Selektion keine direkt vergleichenden RCTs und vergleichenden klinischen Studien identifiziert.

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)
Nicht zutreffend.				

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Die Ergebnisse der Recherche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die durchgeführte Recherche der Suche in Studienregistern erfolgte am 04.05.2017.

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 Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Es wurden keine für die Fragestellung relevanten RCT identifiziert.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

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.

Nicht zutreffend.

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 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

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

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Nicht zutreffend.

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

Wie in Abschnitt 4.3.1.1 dargestellt, wurden keine vergleichenden Studien für Nivolumab identifiziert, die einen indirekten Vergleich ermöglicht hätten, da für Nivolumab nur einarmige, nicht vergleichende Studien vorliegen. Auf eine bibliographische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern wurde daher verzichtet.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-22: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nicht zutreffend.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-22 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.

Stand der Information: 04.05.2017

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-22 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Im ersten Schritt wurde eine Selektion durchgeführt, in der vergleichende Studien inklusive RCT identifiziert wurden (Abschnitt 4.3.1.1.2). Daher wurde für Abschnitt 4.3.2.2.1.2 keine separate Literaturrecherche durchgeführt, da die Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.1.1.2 auch hier gelten. Insgesamt wurden keine vergleichenden Studien für Nivolumab mit der zVT Vinflunin oder Cisplatin identifiziert.

Ausgeschlossen wurden Studien, die mindestens einem der oben genannten Einschlusskriterien nicht entsprachen.

- Siehe Abbildung 4-1 -

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.1.3 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 4-22) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-24: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien

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)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.2.1.1, 4.3.2.2.1.2 und 4.3.2.2.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-25: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Die Methodik der in den weiteren Unterlagen dargestellten historischen Vergleiche von Nivolumab zur zVT sind in Abschnitt 4.2.5.6.2 beschrieben.

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*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CA209-275	ja	ja	laufend	Geplante Behandlungsdauer mit Nivolumab: bis zur Krankheitsprogression, zur Beendigung der Studienmedikation über die Progression hinaus, zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten oder zur Beendigung der Studienmedikation aus anderen Gründen	Arm A: Nivolumab
CA209-032	ja	ja	laufend	Geplante Behandlungsdauer mit Nivolumab: bis zur Krankheitsprogression, zur Beendigung der Studienmedikation über die Progression hinaus, zum Auftreten inakzeptabler	Arm A: Nivolumab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Toxizitäten oder zur Beendigung der Studienmedikation aus anderen Gründen	

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 03.05.2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-29 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Da keine vergleichenden Studien identifiziert wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.1), wurde in einer zweiten Selektion das Kriterium nach dem Studiendesign auf prospektiv geplante klinische Studien ausgeweitet, die auch nicht vergleichend, also einarmig sein konnten. Diese Suche wird hier dargestellt.

Ausgeschlossen wurden Studien, die mindestens einem der oben genannten Einschlusskriterien nicht entsprachen.

In der systematischen Recherche wurden vier Publikationen von 3 Studien identifiziert, die den Einschlusskriterien entsprachen. Diese wurden im Folgenden als weitere Unterlagen ausführlich dargestellt.

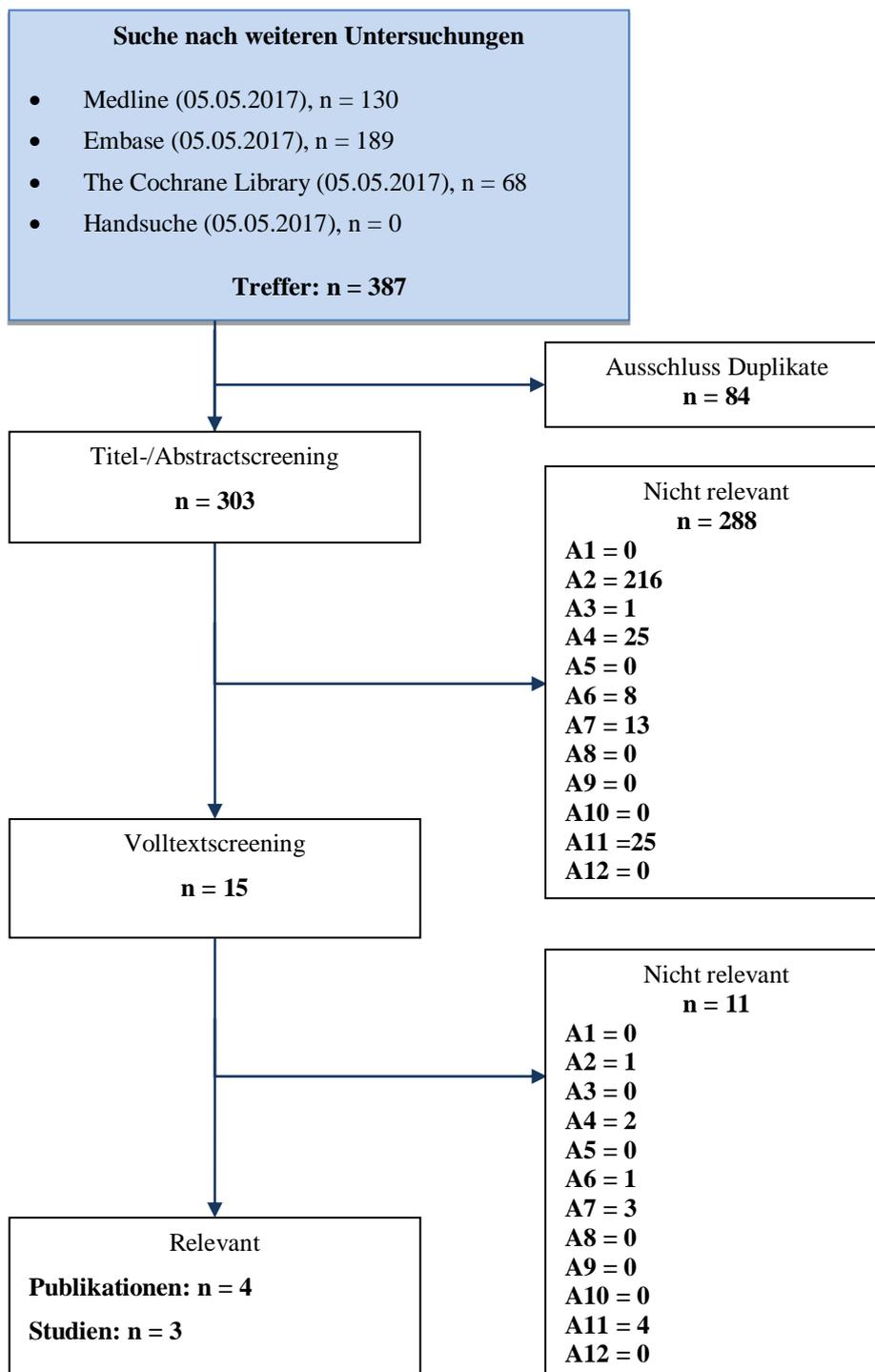


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.1.3 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 4-29) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

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)
CA209-275	Clinicaltrials.gov Register- eintrag (14) ICTRP WHO Register- eintrag (15) EU Clinical Trials Register- eintrag (16)	ja	ja	laufend
CA209-032	ICTRP WHO Register- eintrag (17)	ja	ja	laufend
Vaughn 2009	Clinicaltrials.gov Register- eintrag (18) ICTRP WHO Register- eintrag (19)	nein	ja	abgeschlossen
Bellmunt 2009	Clinicaltrials.gov Register- eintrag (20) ICTRP WHO Register- eintrag (21)	nein	ja	abgeschlossen
Bellmunt 2017	Clinicaltrials.gov Register- eintrag (22) ICTRP WHO Register- eintrag (23) EU Clinical Trials Register- eintrag (24)	nein	ja	abgeschlossen

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 4-31 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 4-31 haben den Stand 03. und 04.05.2017 (zuletzt durchgeführte Recherche der Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B). Die zwei lt. Tabelle 4-31 relevanten Studien wurden in 3 Studienregistern (Studie CA209-275, Bellmunt 2017), in 2 Studienregistern (Vaughn 2009, Bellmunt 2009) bzw. in einem Studienregister (Studie CA209-032) gefunden.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.1 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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.

Für Nivolumab wurden zwei Studien für den historischen Vergleich identifiziert, für Vinflunin zwei Studien für die Hauptanalyse (Vaughn 2009 und Bellmunt 2017) und eine Studie für eine Sensitivitätsanalyse (Bellmunt 2009). Die Referenzen finden sich in der folgenden Tabelle.

Für die Studie Vaughn 2009 liegen dabei zwei Quellen vor, zum einen die Vollpublikation, referenziert als Vaughn 2009, zum anderen die im EUCTR hinterlegte Synopse des CSR im Folgenden referenziert als NCT00101608 (EUCTR).

Für Cisplatin als zVT für Patienten mit Spätrezidiv (> 6-12 Monate) wurden keine passenden Studien gefunden, daher wird im Folgenden auf Cisplatin nicht mehr eingegangen.

Tabelle 4-32: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<i>Nivolumab</i>						
CA209-275	Ja	Ja	Nein	Ja (25, 26)	Ja (14-16)	Ja (27)
CA209-032	Ja	Ja	Nein	Ja (28)	Ja (17)	Ja (29)
<i>Vinflunin</i>						
Vaughn 2009	Nein	Ja ^d	Ja	Nein	Ja (18, 19)	Ja (6)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Bellmunt 2009	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja (20, 21)	Ja (8)
Bellmunt 2017	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja (22-24)	Ja (7)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Die Phase II Studie wurde von BMS gesponsert, Vinflunin wurde danach allerdings veräußert, so dass BMS keinen Zugriff mehr auf den CSR, die individuellen Daten oder weiteren Dokumenten hat.</p>						
Für Cisplatin als zVT für Patienten mit Spätrezidiv (>6-12 Monate) wurden keine passenden Studien gefunden, daher wird im Folgenden auf Cisplatin nicht mehr eingegangen.						

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 mit 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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nivolumab						
CA209-275	offen, nicht vergleichend, einarmig, multizentrisch, Phase II	Erwachsene, Metastasiertes oder unrezesierbares Urothelkarzinom mit Krankheits- progression während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie	Gesamt: n=412 eingeschlossen n=270 behandelt Intervention: Nivolumab	Behandlung: bis zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheits- progression	63 Studienzentren in 11 Ländern weltweit (Australien, Belgien, Deutschland, Finnland, Italien, Japan, Polen, Spanien, Schweden, Tschechien, USA) 03/2015 – laufend (Datenschnitt des bei der EMA eingereichten CSRs vom 04/2016.	<u>Primärer EP:</u> ORR <u>Sekundäre EP:</u> PFS, OS <u>Explorative EP:</u> UE, SUE, EORTC- QLQ-C30, EQ-5D
CA209-032	offen, parallel, multizentrisch, Phase I/II	Erwachsene, Metastasiertes oder unrezesierbares Urothelkarzinom mit Krankheits- progression während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie	Gesamt: n=78 Intervention: Nivolumab	Behandlung: bis zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheits- progression	16 Studienzentren in 5 Ländern (Finnland, Deutschland, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich (UK)) 06/2014 - laufend (Datenschnitt vom 03/2016)	<u>Primärer EP:</u> ORR <u>Sekundäre EP:</u> PFS, OS <u>Explorative EP:</u> UE, SUE, EQ-5D
Vinflunin						
Vaughn 2009	offen, nicht- vergleichend, einarmig, multizentrisch, Phase	Erwachsene, Fortgeschrittenes Urothelkarzinom mit Krankheits-	Gesamt: n=151 Intervention:	Behandlung bis zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheits-	Anzahl 60 Studienzentren in 12 Ländern (USA, Europa, Asien, Australien, Kanada)	Endpunkte: OS, PFS, ORR, UE

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

	II	progression während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie innerhalb von 12 Monaten (Erstlinientherapie)	Vinflunin	progression	01/2005 - 04/2007	
Bellmunt 2009	Verblindung unklar, zweiarstig, multizentrisch, Phase III	Erwachsene, Metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Urothelkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie (Erstlinientherapie)	Gesamt: n=253 Vinflunin-BSC (zVT) n=117 BSC (nicht berücksichtigt)	Behandlung bis zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression	83 Studienzentren in 21 Ländern Studienzeitraum Start: Einschluss von Patienten zwischen 05/2003 und 08/2006. Ende: Unbekannt.	Endpunkte: OS, PFS, UE, SUE
Bellmunt 2017	offen, vergleichend, zweiarstig, multizentrisch, Phase II/III	Erwachsene, Metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Urothelkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie (Erstlinientherapie)	Gesamt: n=35 Cabazitaxel (nicht berücksichtigt) n=35 Vinflunin (zVT)	Behandlung bis zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression	19 Studienzentren in Europa (Niederlande, Spanien) Studienzeitraum Start: Einschluss von Patienten zwischen 06/2013 und 04/2015. Ende: Unbekannt.	Endpunkte: ORR, OS, PFS, UE

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2
Nivolumab		
CA209-275	Q2W Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht; IV Infusion Keine Dosisescalation oder -reduktion vorgesehen	-
CA209-032	Q2W Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht; IV Infusion Keine Dosisescalation oder -reduktion vorgesehen	-
Vinflunin		
Vaughn 2009	-	Vinflunin 320 mg/m ² alle 21 Tage als 15 bis 20-minütige Infusion Patienten in schlechter Verfassung: Vinflunin 280 mg/m ² im ersten Zyklus, ab dem zweiten Zyklus 320 mg/m ²
Bellmunt 2009	-	Vinflunin 320 mg/m ² alle 21 Tage als 20- minütige Infusion Patienten mit ECOG PS 1 sowie Patienten mit ECOG PS 0 und vorheriger Radiotherapie Vinflunin 280 mg/m ² im ersten Zyklus, ab dem zweiten Zyklus 320 mg/m ²
Bellmunt 2017	-	Vinflunin 320 mg/m ² alle 21 Tage Patienten mit ECOG PS 1 sowie Patienten im Alter von > 75 bis 80 Jahre und vorheriger Radiotherapie: Vinflunin 280 mg/m ² Patienten im Alter > 80 Jahre: Vinflunin 250 mg/m ²
Q2W = alle 2 Wochen Weitere nicht relevante Studienarme in der jeweiligen Studie werden hier nicht aufgeführt.		

In der folgenden Tabelle sind die identifizierten Studienpopulationen hinsichtlich ihrer Populations-Charakteristika gegenübergestellt:

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Populations- charakteristika	Nivolumab			Vinflunin		
	CA209-275	CA209-032	Nivolumab gepoolt (Zielpopulation)	Vaughn 2009	Bellmunt 2009	Bellmunt 2017
N	270	75	345	151	253	35
Alter [Jahre]						
Mittelwert	65	64	65	NA	NA	64
Median	66	65	66	66	NA	66
Min; Max	38 - 90	31 - 85	31 - 90	31 - 83	NA	35 - 80
Standardabweichung	9,38	10,89	9,72	NA	NA	9,6
Alter						
< 65 Jahre	122 (45%)	36 (48%)	158 (46%)	70 (46%)	135 (53%)	NA
≥ 65 Jahre	148 (55%)	39 (52%)	187 (54%)	81 (54%)	118 (47%)	NA
Geschlecht						
weiblich	59 (22%)	22 (29%)	81 (23%)	30 (20%)	NA	7 (20%)
männlich	211 (78%)	53 (71%)	264 (77%)	121 (80%)	NA	28 (80%)
ECOG						
0	145 (54%)	40 (53%)	185 (54%)	NA	72 (28%)	13 (37%)
≥ 1	125 (46%)	35 (47%)	160 (46%)	NA	181 (72%)	22 (63%)
Karnofsky Index						
100	NA	NA	NA	47 (31%)	NA	NA
90	NA	NA	NA	56 (37%)	NA	NA
80	NA	NA	NA	48 (32%)	NA	NA
70	NA	NA	NA	0	NA	NA
Kreatinin-Clearance mL/min						
> 60	NA	NA	NA	NA	134 (54%)	NA
40-60	NA	NA	NA	NA	104 (42%)	NA
< 40	NA	NA	NA	NA	10 (4%)	NA
Fehlend	NA	NA	NA	NA	0	NA
20-60	107 (40%)	24 (32%)	131 (38%)	61 (40%)	NA	NA
> 60	162 (60%)	51 (68%)	213 (62%)	NA	NA	NA
30-60	102 (38%)	24 (32%)	126 (37%)	NA	NA	NA
< 30	5 (2%)	0	5 (1%)	NA	NA	NA
Fehlend	1 (0,4%)	0	1 (0,3%)	NA	NA	NA

Populations- charakteristika	Nivolumab			Vinflunin		
	CA209-275	CA209-032	Nivolumab gepoolt (Zielpopu- lation)	Vaughn 2009	Bellmunt 2009	Bellmunt 2017
Viszerale Metastasen						
Ja	227 (84%)	63 (84%)	290 (84%)	NA	187 (74%)	NA
Nein	43 (16%)	12 (16%)	55 (16%)	NA	66 (26%)	NA
Progression innerhalb von x Monaten nach früherer Chemotherapie						
< 6 Monate	215 (80%)	52 (72%)	267 (78%)	118 (78%)	208 (82%)	NA
< 3 Monate	158 (59%)	43 (60%)	201 (59%)	81 (54%)	NA	NA
≥ 3 - < 6 Monate	57 (21%)	9 (13%)	66 (19%)	37 (25%)	NA	NA
≥ 6 - < 12 Monate	39 (15%)	12 (17%)	51 (15%)	30 (20%) ^(a)	NA	NA
≥ 12 Monate	15 (6%)	7 (10%)	22 (7%)	3 (2%)	NA	NA
Nicht berichtet	0	1 (1%)	1 (< 1%)	NA	NA	NA
Ort der Metastasen						
Leber	75 (28%)	20 (27%)	95 (28%)	NA	NA	7 (20%)
Lymphknoten	43 (16%)	11 (15%)	54 (16%)	NA	NA	NA
Baseline Hämoglobin						
< 10 G/dL	48 (18%)	11 (15%)	59 (17%)	NA	NA	2 (6%)
≥ 10 G/dL	222 (82%)	64 (85%)	286 (83%)	NA	NA	33 (94%)
Ort des Primärtumors						
Blase	197 (73%)	NA	NA	106 (70%)	NA	NA
Nierenbecken	46 (17%)	NA	NA	0	NA	NA
Ureter	19 (7%)	NA	NA	0	NA	NA
andere	8 (3%)	NA	NA	45 (30%)	NA	NA
Ethnie [n (%)]						
weiß	231 (86%)	69 (92%)	300 (87%)	130 (86%)	NA	35 (100%)
andere	35 (13%)	6 (8%)	41 (12%)	21 (14%)	NA	0 (0%)
nicht berichtet	4 (2%)	0	4 (1%)	NA	NA	0 (0%)
Region [n (%)]						
USA / Kanada	106 (39%)	56 (75%)	162 (47%)	NA	NA	NA
Japan	23 (9%)	0	23 (7%)	NA	NA	NA
Rest der Welt	141 (52%) ^(b)	19 (25%) ^(c)	160 (46%) ^(d)	NA	NA	35 (100%) ^(e)
NA = nicht angegeben						
(a) Berechnet aus den Angaben der Patientenanteile für < 3 Monate, ≥ 3-< 6 Monate und ≥ 12 Monate						
(b) Davon 135 (50%) in Europa						
(c) Davon 19 (24%) in Europa						
(d) Davon 154 (44%) in Europa						
(e) Davon alle in Europa						

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.

Studien mit Nivolumab

Die Studien CA209-275 und CA209-032 werden im Folgenden separat beschrieben:

Studie CA209-275

Mit der Studie CA209-275 sollte primär der medizinische Nutzen von Nivolumab bestimmt werden, gemessen durch die objektive Ansprechrates (ORR) basierend auf der Bewertung eines verblindeten unabhängigen Review-Komitees (Blinded Independent Review Committee, BIRC) und definiert als Anteil der Patienten, die entweder eine teilweise (PR) oder komplette Remission (CR) gemäß den RECIST 1.1 Kriterien erlangt haben.

Studiendesign:

Die Studie CA209-275 wurde als offene, nicht vergleichende, einarmige, multizentrische Studie der Phase II durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie eingeschlossen.

Interventionen:

Nivolumab wurde in der Studie CA209-275 mit 3 mg/kg intravenös über 60 Minuten am ersten Tag eines Zyklus von 14 Tagen gegeben. Patienten wurden behandelt, wenn nicht weniger als 12 Tage zwischen den Arzneimittelgaben lagen und nicht mehr als drei Tage nach der terminierten Arzneimittelgabe verstrichen waren. Die Dosierung des Arzneimittels wurde mit Hilfe des Körpergewichts vom Patienten errechnet. Eine Verringerung oder Erhöhung der Dosierung war nicht erlaubt. Wenn mehr als drei Tage nach der angesetzten Arzneimittelgabe vergangen waren, wurde die Arzneimittelabgabe als verspätet registriert.

Fallzahl:

Die geplante Fallzahl für die Studie CA209-275 sollte n=242 behandelte Patienten umfassen. Ziel der Studie war es, die Nullhypothese abzulehnen, dass das ORR < 10% ist. Unter der Annahme der wahren ORR von 30% hat die Studie eine Power von 90%, um die Nullhypothese zu verwerfen. Letztlich wurden n=386 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 270 behandelt wurden.

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation umfasste erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie.

Randomisierung:

Die Studie CA209-275 war eine einarmige und offene Studie, so dass keine Randomisierung erfolgte.

Studiendauer:

Die primäre Analyse für die Studie CA209-275 wurde durchgeführt, nachdem die vordefinierte Anzahl Patienten nach dem Prinzip „letzter Patient erste Behandlung“ (LPFT) erreicht war. Die Studie bestand aus den folgenden drei Phasen: Screening-Phase, Behandlungs-Phase und Follow-up-Phase. Die im klinischen Studienbericht präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf den Studienzeitraum von März 2015 bis Mai 2016 (1. Datenschnitt). Im Dossier wird der erste Datenschnitt für das Gesamtüberleben dargestellt. Zusätzlich werden Ergebnisse des 2. Datenschnitts von September 2016 für die Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsgezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt.

Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- ORR nach dem BIRC Assessment

Sekundäre Endpunkte:

- Zeit bis und Dauer des objektiven Ansprechens (TTR und DOR) nach der Bewertung des BIRC-Assessments
- Progressionsfreies Überleben (PFS) nach der Bewertung des IRRC-Assessments
- Gesamtüberleben (OS)
- Objektive Ansprechrates (ORR) nach der Bewertung des Investigators

Explorative Endpunkte:

- Gesamtsicherheit und die Verträglichkeit von Nivolumab
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität als EORTC QLQ-C30 und EQ-5D

Patientencharakteristika:

Die Patienten der Studie CA209-275 waren im Durchschnitt 65 Jahre alt und 78% waren männlich. 86% der Patienten waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet, 50% der Patienten wurden in Europa in die Studie eingeschlossen. Bzgl. des ECOG Performance Status ≥ 1 lag der Anteil der Patienten bei 46%. Die Details sind in Tabelle 4-35 dargestellt.

Studie CA209-032

Mit der Studie CA209-032 sollte primär der medizinische Nutzen von Nivolumab bestimmt werden, gemessen durch die objektive Ansprechrate (ORR) definiert als Anteil der Patienten, die entweder eine teilweise (PR) oder komplette Remission (CR) gemäß den RECIST 1.1 Kriterien erlangt haben.

Studiendesign:

Die Studie CA209-032 wurde als offene, nicht vergleichende, multizentrische Studie der Phase II durchgeführt. In dieser wurde Nivolumab in verschiedenen Indikationen (Triple-Rezeptor-negativer Brustkrebs, Magenkrebs, Pankreas-Adenokarzinom, kleinzelliges Lungenkarzinom, Urothelkarzinom und Ovarialkarzinom) jeweils in einem einarmigen Design untersucht. Die Analyse erfolgte getrennt nach Indikation und wurde in separaten klinischen Studienberichten dargestellt. In die Studie sollten erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie eingeschlossen werden. Nach Progression in der Studie konnten Patienten in eine Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab wechseln.

Interventionen:

Nivolumab wurde in der Studie CA209-032 mit 3 mg/kg intravenös über 60 Minuten am ersten Tag eines Zyklus von 14 Tagen gegeben. Patienten wurden behandelt, wenn nicht weniger als 12 Tage zwischen den Arzneimittelgaben lagen und nicht mehr als drei Tage nach der terminierten Arzneimittelgabe verstrichen waren. Die Dosierung des Arzneimittels wurde mit Hilfe des Körpergewichts vom Patienten errechnet. Eine Verringerung oder Erhöhung der Dosierung war nicht erlaubt. Wenn mehr als drei Tage nach der angesetzten Arzneimittelgabe vergangen waren, wurde die Arzneimittelabgabe als verspätet registriert.

Fallzahl:

Die Fallzahl für die Studie CA209-032 war mit n=60 bis 100 behandelte Patienten geplant. Ziel der Studie war es, die Nullhypothese abzulehnen, dass das ORR $< 10\%$ ist. Unter der Annahme der wahren ORR von 25% hat die Studie eine Power von 90% bis 97%, um die Nullhypothese zu verwerfen. Letztlich wurden n=86 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 78 behandelt wurden.

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation umfasste erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie.

Randomisierung:

Die Studie CA209-032 war eine einarmige und offene Studie, so dass keine Randomisierung erfolgte.

Studiendauer:

Die primäre Analyse für die Studie CA209-032 wurde durchgeführt, nachdem die vordefinierte Anzahl nach dem Prinzip „letzter Patient erste Behandlung“ (LPFT) erreicht war. Die Studie bestand aus den folgenden drei Phasen: Screening-Phase, Behandlungs-Phase und Follow-up-Phase.

Die im klinischen Studienbericht präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf den Studienzeitraum von Juni 2014 bis März 2016 (1. Datenschnitt). Im Dossier wird der erste Datenschnitt für das Gesamtüberleben dargestellt. Zusätzlich werden Ergebnisse des 2. Datenschnitts von November 2016 für die Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt.

Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- ORR

Sekundäre Endpunkte:

- Dauer des objektiven Ansprechens (DOR)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesamtüberleben (OS)

Explorative Endpunkte:

- Gesamtsicherheit und die Verträglichkeit von Nivolumab
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität als EQ-5D

Patientencharakteristika:

Die Patienten der Studie CA209-032 waren im Durchschnitt 64 Jahre alt und 69% waren männlich. 92% der Patienten waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet, 24% der

Patienten wurden in Europa in die Studie eingeschlossen. Bzgl. des ECOG Performance Status ≥ 1 lag der Anteil der Patienten bei 46%. Die Details sind in Tabelle 4-35 dargestellt.

Abschließend werden die Beobachtungs- und Behandlungsdauer der Studienpopulationen der Studien CA209-275 und CA209-032 für Nivolumab dargestellt.

Tabelle 4-36: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beobachtungs- und Behandlungsdauer	CA209-275 Datenschnitt Mai 2016 (N=265)	CA209-275 Datenschnitt Sept. 2016 (N=270)	CA209-032 Datenschnitt März 2016 (N=75)	CA209-032 Datenschnitt Nov. 2016 (N=75)	Nivolumab gepoolt (Zielpopulation) Datenschnitt Sep. und Nov. 2016 (N=345)
Beobachtungsdauer (Monate)					
Mittelwert	6,13	7,42	9,51	12,32	8,48
Median	7,00	7,74	9,72	9,89	8,57
Min; Max	0,1; 13,4	0,1; 16,6	0,7; 20,7	0,72; 28,4	0,1; 28,4
Standard- abweichung	3,390	4,596	5,725	8,671	6,066
andere Kennzahlen					
> 3 Monate [n (%)]	198 (74,7)	201 (74,4)	58 (77,3)	58 (77,3)	259 (75,1)
> 6 Monate [n (%)]	148 (55,8)	150 (55,6)	51 (68,0)	51 (68,0)	201 (58,3)
> 9 Monate [n (%)]	63 (23,8)	129 (47,8)	40 (53,3)	40 (53,3)	169 (49,0)
> 12 Monate [n (%)]	5 (1,9)	50 (18,5)	29 (38,7)	35 (46,7)	85 (24,6)
Behandlungsdauer (Monate)					
Median ^(b)	3,25	3,25	3,71	3,71	3,25
Min; Max ^(a)	0,0; 13,4+	0,0; 16,6+	0,0; 20,7+	0,0; 28,4+	0,0; 28,4+
andere Kennzahlen					
> 3 Monate [n (%)]	141 (52,2)	141 (52,2)	42 (56,0)	42 (56,0)	183 (53,0)
> 6 Monate [n (%)]	87 (32,2)	87 (32,2)	29 (38,7)	29 (38,7)	116 (33,6)
> 9 Monate [n (%)]	32 (11,9)	64 (23,7)	23 (30,7)	23 (30,7)	87 (25,2)
> 12 Monate [n (%)]	2 (0,7)	20 (7,4)	16 (21,3)	19 (25,3)	39 (11,3)
Crossover-Patienten wurden zum Datum der ersten Dosis der Crossover-Periode zensiert					
(a) Das Symbol + bezeichnet einen zensierten Wert					
(b) Mediane wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode berechnet					
Nivo = Nivolumab Min = Minimum Max = Maximum					

Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie

Studie Vaughn 2009

Mit der Studie sollte primär der medizinische Nutzen von Vinflunin bestimmt werden, gemessen durch die objektive Ansprechrates (ORR) definiert als Anteil der Patienten, die entweder eine teilweise (PR) oder komplette Remission (CR) nach modifizierten WHO Kriterien erlangt haben.

Studiendesign:

Die Studie wurde als offene, nicht vergleichende, einarmige, multizentrische Studie der Phase II durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach einer platinhaltigen Chemotherapie eingeschlossen.

Interventionen:

Vinflunin wurde in der Studie analog der Fachinformation dosiert. Patienten mit einem Karnofsky Performance Status von 80 oder 90, Nierenschädigung (Kreatinin Clearance zwischen 20 und 60 mL/min), vorheriger Beckenbestrahlung oder einem Alter von 75 Jahren oder darüber starteten mit einer initialen Dosis von 280 mg/m² Vinflunin, welche ab Zyklus 2 auf 320 mg/m² eskaliert wurde, wenn es vertragen wurde (betrifft 105 Patienten). Die anderen Patienten starteten mit einer Dosis von 320 mg/m² (betrifft 40 Patienten), die Dosis konnte wegen UE mit Grad 3 oder 4 auf 280 mg/m² oder 250 mg/m² reduziert werden (in 13 Patienten wurden die Dosis reduziert).

Fallzahl:

Die geplante Fallzahl für die Studie sollte n=150 Patienten umfassen. Der Stichprobenumfang wurde so bestimmt, dass die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls für das ORR $\geq 10\%$ war unter der Annahme, dass die wahre ORR bei 15% liegt. Letztlich wurden n=175 Patienten in die Studie eingeschlossen und n=151 behandelt.

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation umfasste erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach einer platinhaltigen Chemotherapie.

Randomisierung:

Die Studie war eine einarmige und offene Studie, so dass keine Randomisierung erfolgte.

Studiendauer:

Die primäre Analyse für die Studie wurde durchgeführt, nachdem die vordefinierte Anzahl Ereignisse für die Primäranalyse erreicht war. Die Studie bestand aus den folgenden drei Phasen: Screening-Phase, Behandlungs-Phase und Follow-up-Phase. Die im Dossier

präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf den Studienzeitraum von Januar 2005 bis April 2007.

Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- ORR

Sekundäre Endpunkte:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesamtüberleben (OS)

Explorative Endpunkte:

- Gesamtsicherheit und Verträglichkeit von Vinflunin

Patientencharakteristika:

Die Patienten der Studie waren im Median 66 Jahre alt und 80% waren männlich. Die Studie wurde weltweit durchgeführt, wobei etwa die Hälfte der Studienzentren in den USA lag. Alle Patienten hatten einen Karnofsky Performance Status von 80 und höher.

Vergleichbarkeit der Studie Vaughn 2009 mit den Studien CA209-275 und CA209-032

Die Studie Vaughn 2009 zeigte sich bezüglich der Studienpopulation sehr vergleichbar mit den Studien für Nivolumab. So finden sich sehr ähnliche Baseline Charakteristika bezüglich des Alters, der Altersverteilung, der Geschlechtsverteilung, des Anteils Patienten mit viszerale Metastasen, des vom Primärtumor betroffenen Organs und der weiteren für die Studie Vaughn 2009 berichteten Charakteristika.

Der ECOG PS wurde in der Studie Vaughn 2009 nicht erhoben. Stattdessen wurde der Karnofsky Index berichtet. Auf Basis der Publikation von Oken (30) wird ein Karnofsky Index von 90 und 100 einem ECOG PS von 0 gleichgestellt, ein Karnofsky Index von 70 und 80 einem ECOG PS von 1. Mit dieser Einteilung ergeben sich in der Studie Vaughn 2009 68% der Patienten mit ECOG PS 0 und 32% der Patienten mit ECOG PS 1. Damit haben die Patienten tendenziell eine bessere Prognose als in den Nivolumab Studien mit einem Anteil von 54% mit ECOG PS 0 und 46% der Patienten mit ECOG PS 1, so dass die Schätzungen im historischen Vergleich eher zu Ungunsten von Nivolumab verzerrt sind.

Studie Bellmunt 2009

Mit der Studie Bellmunt 2009 sollte primär der medizinische Nutzen von Vinflunin untersucht werden, gemessen durch das Gesamtüberleben.

Studiendesign:

Die Studie wurde als offene, vergleichende, parallele, multizentrische Studie der Phase III durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach einer platinhaltigen Chemotherapie eingeschlossen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 zu Vinflunin und der Kontrollgruppe Best Supportive Care (BSC) randomisiert. Die BSC-Gruppe wird im Folgenden nicht weiter dargestellt, da sie nicht der zVT entspricht.

Interventionen:

Die Patienten starteten mit einer Vinflunin-Dosis von 320 mg/m², die Dosis konnte wegen UE mit Grad 3 oder 4 auf 280 mg/m² oder 250 mg/m² reduziert werden.

Fallzahl:

Die geplante Fallzahl basiert auf einem angenommenen medianen Überleben unter Vinflunin von 6 Monaten und unter BSC von 4 Monaten. Für den Nachweis der Überlegenheit mit einem Alpha von 5% und einer Power von 90% mußten 290 Ereignisse beobachtet werden. Die geplante Fallzahl wurde dafür auf n=364 geschätzt. Letztlich wurden n=370 Patienten in die Studie eingeschlossen und behandelt.

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation umfasste erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach einer platinhaltigen Chemotherapie.

Randomisierung:

Die Patienten wurden im Verhältnis von 2 zu 1 zu Vinflunin oder BSC randomisiert.

Studiendauer:

Die primäre Analyse für die Studie wurde durchgeführt, nachdem die vordefinierte Anzahl Ereignisse berichtet war. Die Studie bestand aus den folgenden drei Phasen: Screening-Phase, Behandlungs-Phase und Follow-up-Phase. Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf einen Studienzeitraum mit Einschluss von Patienten zwischen Mai 2003 und August 2006.

Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- Gesamtüberleben (OS)

Sekundäre Endpunkte:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- ORR

Explorative Endpunkte:

- Gesamtsicherheit und Verträglichkeit von Vinflunin
- EORTC QLQ-C30 (in der Publikation nicht berichtet)

Patientencharakteristika:

Siebenundvierzig Prozent der Patienten der Vinflunin-Gruppe waren ≥ 65 Jahre alt. Der Anteil Männer wurde nicht berichtet. Es wurde nicht berichtet, in welchen Ländern die Studie durchgeführt wurde. Etwa 72% der Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 1.

Vergleichbarkeit der Studie Bellmunt 2009 mit den Studien CA209-275 und CA209-032

Bezüglich des ECOG PS zeigte sich eine deutlich unterschiedliche Verteilung zu Gunsten von Nivolumab. In der Studie Bellmunt 2009 waren 28% der Patienten mit ECOG PS 0 und 72% der Patienten mit ECOG PS 1. Damit hätten die Patienten der Studie Bellmunt 2009 tendenziell eine schlechtere Prognose als die in den Nivolumab Studien mit einem Anteil von 54% mit ECOG PS 0 und 46% mit ECOG PS 1, so dass die Schätzungen im historischen Vergleich eher zu Gunsten von Nivolumab verzerrt wären. So zeigt sich für Nivolumab in der gepoolten Subgruppenanalyse im Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten mit einem ECOG PS 0 und 1 ein medianes Überleben von 15 und 5 Monaten (siehe Tabelle 4-103). Bezüglich der übrigen Parameter zeigten sich keine deutlichen Unterschiede. Wegen der Relevanz des ECOG PS als prognostischer Faktor wurden die Ergebnisse der Studie Bellmunt 2009 daher im historischen Vergleich nur als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Studie Bellmunt 2017

Mit der Studie sollte primär der medizinische Nutzen von Cabazitaxel gegenüber Vinflunin untersucht werden, gemessen durch die objektive Responserate.

Studiendesign:

Die Studie wurde als offene, vergleichende, parallele, multizentrische Studie der Phase II/III durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach einer platinhaltigen Chemotherapie eingeschlossen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 zu Cabazitaxel und der Kontrollgruppe Vinflunin randomisiert. Die Cabazitaxel-Gruppe wird im Folgenden nicht weiter dargestellt, da sie nicht der zVT entspricht.

Interventionen:

Die Patienten starteten mit einer Dosis von 320 mg/m² mit folgenden Ausnahmen. Patienten im Alter von > 75 bis 80 Jahren oder mit einem ECOG PS 1 oder einer früheren Radiotherapie des Beckens erhielten 280 mg/m², Patienten im Alter > 80 Jahre erhielten 250 mg/m².

Fallzahl:

Die geplante Fallzahl basiert auf einem angenommenen ORR von 15% in jeder prognostischen Subgruppe. Basierend auf Simons optimaler Methode wurde mit einem ORR von 10% für die Kontrolle und 30% in der Cabazitaxel-Gruppe, einem einseitigen Signifikanzniveau von 10% und einer Power von 90% ein Stichprobenumfang von 35 auswertbaren Patienten pro Gruppe berechnet. Letztlich wurden n=70 Patienten in die Studie eingeschlossen und behandelt.

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation umfasste erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach einer platinhaltigen Chemotherapie.

Randomisierung:

Die Patienten wurden im Verhältnis von 1 zu 1 zu Cabazitaxel oder Vinflunin randomisiert.

Studiendauer:

Die primäre Analyse für die Studie wurde durchgeführt, nachdem die vordefinierte Anzahl Ereignisse berichtet war. Die Studie bestand aus den folgenden drei Phasen: Screening-Phase, Behandlungs-Phase und Follow-up-Phase. Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf einen Studienzeitraum mit Einschluss von Patienten zwischen Juni 2013 und April 2015.

Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- ORR

Sekundäre Endpunkte:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- OS

Explorative Endpunkte:

- Gesamtsicherheit und Verträglichkeit von Cabazitaxel und Vinflunin

Patientencharakteristika:

Das mediane Alter der Patienten der Vinflunin-Gruppe lag bei 66 Jahren. Der Anteil Männer lag bei 80%. Alle Patienten wurden in Studienzentren in den Niederlanden und Spanien eingeschlossen. Etwa 63% der Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 1.

Vergleichbarkeit der Studie Bellmunt 2017 mit den Studien CA209-275 und CA209-032

Bezüglich des ECOG PS zeigte sich eine leicht unterschiedliche Verteilung zu Gunsten von Nivolumab. In der Studie Bellmunt 2017 waren 37% der Patienten mit ECOG PS 0 und 63% der Patienten mit ECOG PS 1. Damit hätten die Patienten der Studie Bellmunt 2017 tendenziell eine schlechtere Prognose als die in den Nivolumab Studien mit einem Anteil von 54% mit ECOG PS 0 und 46% der Patienten mit ECOG PS 1, so dass die Schätzungen im historischen Vergleich eher zu Gunsten von Nivolumab verzerrt wären. Bezüglich der übrigen Parameter zeigten sich keine deutlichen Unterschiede. Die Studien werden daher insgesamt als hinreichend ähnlich angesehen, so dass ein historischer Vergleich möglich ist. Zu berücksichtigen ist dabei, dass für das Gesamtüberleben nicht die Ereignisraten berichtet wurden, so dass für den Vergleich der Studie Bellmunt 2017 zu Nivolumab nur ein Hazard Ratio, nicht aber ein 95% Konfidenzintervall für das HR berechnet werden konnte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von CA209-275 und CA209-032 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien CA209-275 und CA209-032 sind aus mehreren Gründen gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studie CA209-275 wurde u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Europa, USA) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt, und rund 86% der gesamten Studienpopulation zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (siehe Tabelle 4-35). In der Studie CA209-032 waren es 92%.

Von der gepoolten Gesamtpopulation bestehend aus der Studie CA209-275 sowie Studie CA209-032 wurden 154 von 345 Patienten (44%) in europäischen Zentren und 165 von 345 Patienten (47%) in amerikanischen und kanadischen Zentren behandelt (siehe Tabelle 4-35).

Besonders hervorzuheben ist, dass in der Studie CA209-275 insgesamt 45 Patienten der eingeschlossenen 270 Patienten, d.h. 17% der Patienten in deutschen Studienzentren eingeschlossen wurden (siehe Modul 5 CSR; Tabelle S.2.1). In Studie CA209-032 wurden 3 von 78 Patienten (4%) in deutschen Zentren eingeschlossen (siehe Modul 5 CSR; Tabelle S.2.1). Dies ist insbesondere für die Studie CA209-275 eine hohe Repräsentanz deutscher Studienzentren und gewährleistet die Übertragbarkeit der überwiegend an kaukasischen Patienten durchgeführten Studien.

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie Vaughn 2009 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie Vaughn 2009 sind aus mehreren Gründen gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studienpopulation ähnelt hinsichtlich der Baseline Charakteristika den oben genannten Studien CA209-275 und CA209-032, bei denen die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet ist. Die Verteilung der Ethnie und der Patienten pro Land sind nicht berichtet. Allerdings wurde die Studie in den USA, Europa, Kanada und Australien durchgeführt, in denen die Therapiestandards mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie Bellmunt 2009 auf den deutschen Versorgungskontext

Aus der Publikation zur Studie Bellmunt 2009 lassen sich nur eingeschränkt Aussagen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext herleiten.

Die Studienpopulation ähnelt hinsichtlich der Baseline Charakteristika abgesehen vom ECOG PS den oben genannten Studien CA209-275 und CA209-032, bei denen die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet ist. Bezüglich des ECOG PS gab es eine deutliche Abweichung in den Verteilungen der Patienten mit ECOG PS 0 und 1 zwischen den Studien, so dass die Ähnlichkeit der Studien eingeschränkt ist. Die Verteilung der Ethnie und der Patienten pro Land sind nicht berichtet, so dass keine Aussagen über die Vergleichbarkeit der Therapiestandards mit denen in Deutschland getroffen werden können.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie Bellmunt 2017 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie Bellmunt 2017 sind aus mehreren Gründen gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studienpopulation ähnelt hinsichtlich der Baseline Charakteristika den oben genannten Studien CA209-275 und CA209-032, bei denen die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet ist. Alle Patienten waren Kaukasier und die Studie wurde ausschließlich in den Niederlanden und Spanien durchgeführt, in denen die Therapiestandards mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

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

4.3.2.3.2.2 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 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<i>Nivolumab</i>							
CA209-275	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend
CA209-032	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend
<i>Vinflunin</i>							
Vaughn 2009	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend
Bellmunt 2009	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend
Bellmunt 2017	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung randomisierter kontrollierter Studien von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt (3). Eine explizite Beurteilung des Verzerrungspotenzials wird für nicht randomisierte Studien daher nicht durchgeführt. Sofern möglich und sinnvoll, werden einzelne Aspekte, die Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse haben können, adressiert.

Für diese Nutzenbewertung stehen keine direkten Vergleichsstudien zur Verfügung. Auch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studien CA209-275 und CA209-032 nicht möglich. Daher wurde für diese Nutzenbewertung ein Vergleich von Ergebnissen aus historischen Studien mit der in Abschnitt 4.2.1 genannten zVT durchgeführt, soweit möglich. Vor dem Hintergrund dieser Vorgehensweise ist die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene von nachrangiger Bedeutung: Vielmehr spielt die Vergleichbarkeit der jeweils gegenübergestellten Patientenkollektive eine wesentliche Rolle. Entsprechend ist die Vergleichbarkeit der gegenübergestellten Patientenkollektive wesentliches Kriterium für die Beurteilbarkeit und Durchführbarkeit eines historischen Vergleichs.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	EORTC Morbi- dität	EORTC (QLQ- C30)	EQ-5D	Verträglich- keit ^a
Nivolumab					
CA209-275	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
CA209-032	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja
Vinflunin					
Vaughn 2009	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Bellmunt 2009	Ja	Nein	Ja ^b	Nein	Ja ^c
Bellmunt 2017	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja ^c
<p>(a) Daten zum Endpunkt Verträglichkeit für Nivolumab (Gesamtrate UE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 UE mit CTCAE Grad 3-4, SUE, Therapieabbruch wegen UE, Einzel-UE) und Vinflunin (UE mit CTCAE Grad 3-4, SUE, Therapieabbruch wegen UE, Einzel-UE)</p> <p>(b) Es wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt in den Publikationen zur Studie Bellmunt 2009 berichtet</p> <p>(c) In Bellmunt 2009 und Bellmunt 2017 wurden nur die Abbrüche wegen UE berichtet, die übrigen Berichte zu UE betreffen nur Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Studienmedikation („related adverse events“).</p>					

Ein historischer Vergleich wird für alle eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt, sofern Daten aus den Vergleichsstudien für den jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt vorliegen.

4.3.2.3.3.1 Mortalität – 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 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-032	<p>Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosierung und dem Datum des Todes. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.</p> <p>Zur Darstellung wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, die die Datenzensierungen berücksichtigen. Zusätzlich wurden die Überlebensraten nach 3, 6, 9 und 12 Monaten zum letzten verfügbaren Datenschnitt dargestellt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten (Gesamtpopulation) ein.</p> <p>Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Prüfarzt Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis Krankheitsprogression basierend auf RECIST v1.1 oder Tod, je nachdem, was zuerst auftrat. Eine klinische Verschlechterung ohne eindeutige Evidenz der Progression (nach RECIST v1.1) wird nicht als Krankheitsprogression im Sinne des PFS angesehen. ▪ Objektive Ansprechrate (ORR) nach Prüfarzt Die objektive Ansprechrate ist definiert als Anteil Studienteilnehmer mit bestem Ansprechen CR oder PR. ▪ Bestes Ansprechen nach Prüfarzt Bestes Ansprechen ist definiert als die beste Kategorie des Ansprechens zwischen dem Datum der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Datum der objektiv dokumentierten Progression per RECIST v1.1 oder dem Datum der Folgetherapie, was immer zuerst kam. Für Patienten ohne dokumentierte Progression oder Folgetherapie trugen alle Bewertungen des Ansprechens zur Festlegung des besten Ansprechens bei. ▪ Dauer des Ansprechens (DOR) nach Prüfarzt Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Zeitspanne vom Tag des ersten dokumentierten Ansprechens (\geqPR) bis zum Tag der ersten dokumentierten Krankheitsprogression. Eine klinische Verschlechterung ohne eindeutige Evidenz der Progression (nach RECIST v1.1) wird nicht als Krankheitsprogression im Sinne des DOR angesehen. ▪ Zeit bis zum Ansprechen (TTR) nach Prüfarzt Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Zeitspanne vom Tag der Randomisierung bis zum Tag des ersten dokumentierten Ansprechens (\geqPR).
CA209-275	<p>Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosierung und dem Datum des Todes. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.</p> <p>Zur Darstellung wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, die die Datenzensierungen berücksichtigen. Zusätzlich wurden die Überlebensraten nach 3, 6, 9 und 12 Monaten zum letzten verfügbaren Datenschnitt dargestellt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten (Gesamtpopulation) ein.</p> <p>Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progressionsfreies Überleben (PFS) nach BIRC Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis Krankheitsprogression basierend auf RECIST v1.1 nach BIRC bzw.

	<p>Prüfarzt oder Tod, je nachdem, was zuerst auftrat. Eine klinische Verschlechterung ohne eindeutige Evidenz der Progression (nach RECIST v1.1) wird nicht als Krankheitsprogression im Sinne des PFS angesehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Objektive Ansprechrate (ORR) nach BIRC Die objektive Ansprechrate ist definiert als Anteil Studienteilnehmer mit bestem Ansprechen CR oder PR laut BIRC. ▪ Bestes Ansprechen nach BIRC Bestes Ansprechen ist definiert als die beste Kategorie des Ansprechens wie vom BIRC bzw. Prüfarzt zugeordnet zwischen dem Datum der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Datum der objektiv dokumentierten Progression per RECIST v1.1 oder dem Datum der Folgetherapie, was immer zuerst kam. Für Patienten ohne dokumentierte Progression oder Folgetherapie trugen alle Bewertungen des Ansprechens zur Festlegung des besten Ansprechens bei. ▪ Dauer des Ansprechens (DOR) nach BIRC Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Zeitspanne vom Tag des ersten dokumentierten Ansprechens nach BIRC bzw. Prüfarzt (\geqPR) bis zum Tag der ersten dokumentierten Krankheitsprogression. Eine klinische Verschlechterung ohne eindeutige Evidenz der Progression (nach RECIST v1.1) wird nicht als Krankheitsprogression im Sinne des DOR angesehen. ▪ Zeit bis zum Ansprechen (TTR) nach BIRC Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Zeitspanne vom Tag der Randomisierung bis zum Tag des ersten dokumentierten Ansprechens (\geqPR).
Vaughn 2009	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosierung und dem Datum des Todes. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.
Bellmunt 2009	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosierung und dem Datum des Todes. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.
Bellmunt 2017	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosierung und dem Datum des Todes. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.

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.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nivolumab						
CA209-032	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
CA209-275	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Vinflunin						
Vaughn 2009	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Bellmunt 2009	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Bellmunt 2017	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend

Da nur jeweils ein Studienarm berücksichtigt wird, kann kein Verzerrungspotenzial für die Studien selbst bestimmt werden. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Damit wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für den historischen Vergleich als hoch eingestuft.

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.

Ergebnisse aus den Studien mit Nivolumab

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die Ergebnisse sowohl einzeln für alle Datenschnitte als auch als gepoolte Analyse der jeweils späteren Datenschnitte der beiden Studien dargestellt (CA209-032, Datenschnitt November 2016 und CA209-275, Datenschnitt September 2016). Die Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab beruhen auf den Datenschnitten von März und November 2016 der Studie CA209-032 und auf den Datenschnitten von Mai und September 2016 der Studie CA209-275.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Datenschnitt	N	Ereignisse (%)	Median [95%-KI]
CA209-032	März 2016 ^a	75	43 (57,33%)	9,89 [7,26; 16,16]
	Nov. 2016 ^b	75	45 (60,00%)	10,18 [7,26; 26,71]
CA209-275	Mai 2016 ^c	265	135 (50,94%)	8,74 [6,05; NA]
	Sept. 2016 ^d	270	154 (57,04%)	8,57 [6,05; 11,27]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Sept./Nov. 2016 ^e	345	199 (57,68%)	9,00 [7,03; 11,30]
KI = Konfidenzintervall NA = nicht berechenbar				
a: CA209-032, Datenschnitt März 2016 (mediane Nachbeobachtungsdauer 9,72 Monate)				
b: CA209-032, Datenschnitt November 2016 (mediane Nachbeobachtungsdauer 9,89 Monate)				
c: CA209-275, Datenschnitt Mai 2016 (mediane Nachbeobachtungsdauer 7,00 Monate)				
d: CA209-275, Datenschnitt September 2016 (mediane Nachbeobachtungsdauer 7,74 Monate)				
e: CA209-032, CA209-275 gepoolt (mediane Nachbeobachtungsdauer 8,75 Monate)				

Für den Endpunkt zeigen sich über die beiden Studien hinweg sehr konsistente Ergebnisse mit einem medianen Gesamtüberleben von 9 Monaten in der gepoolten Analyse mit dem jeweils letzten Datenschnitt.

Im Folgenden sind die Kaplan-Meier Plots der Datenschnitte der Einzelstudien CA209-275 und CA209-032 sowie der gepoolten Analyse über die jeweils letzten Datenschnitte dargestellt.

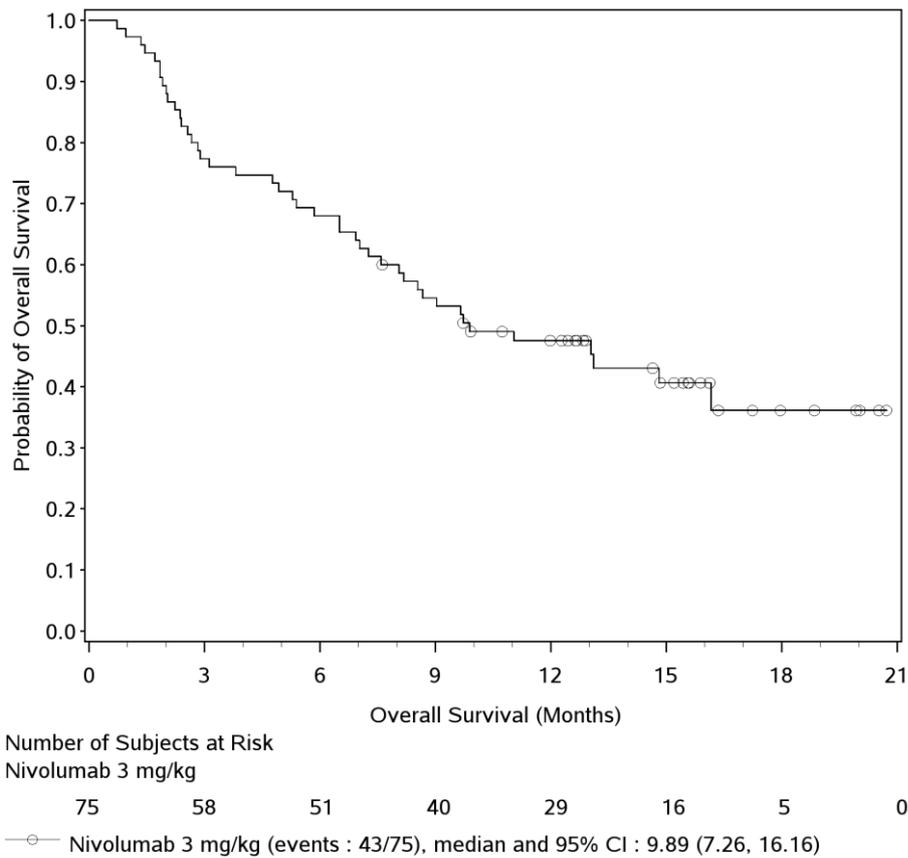


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben, Nivolumab-Studie CA209-032, Datenschnitt März 2016 (mediane Nachbeobachtungsdauer 9,72 Monate).

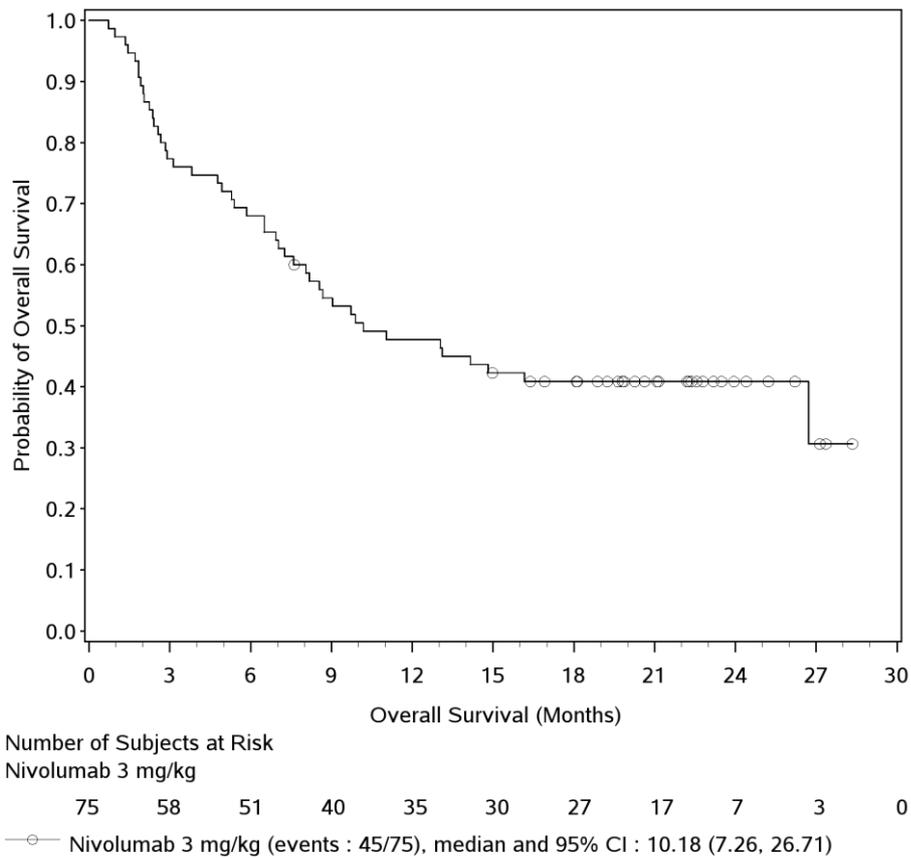


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben, Nivolumab-Studie CA209-032, Datenschnitt November 2016 (mediane Nachbeobachtungsdauer 9,89 Monate).

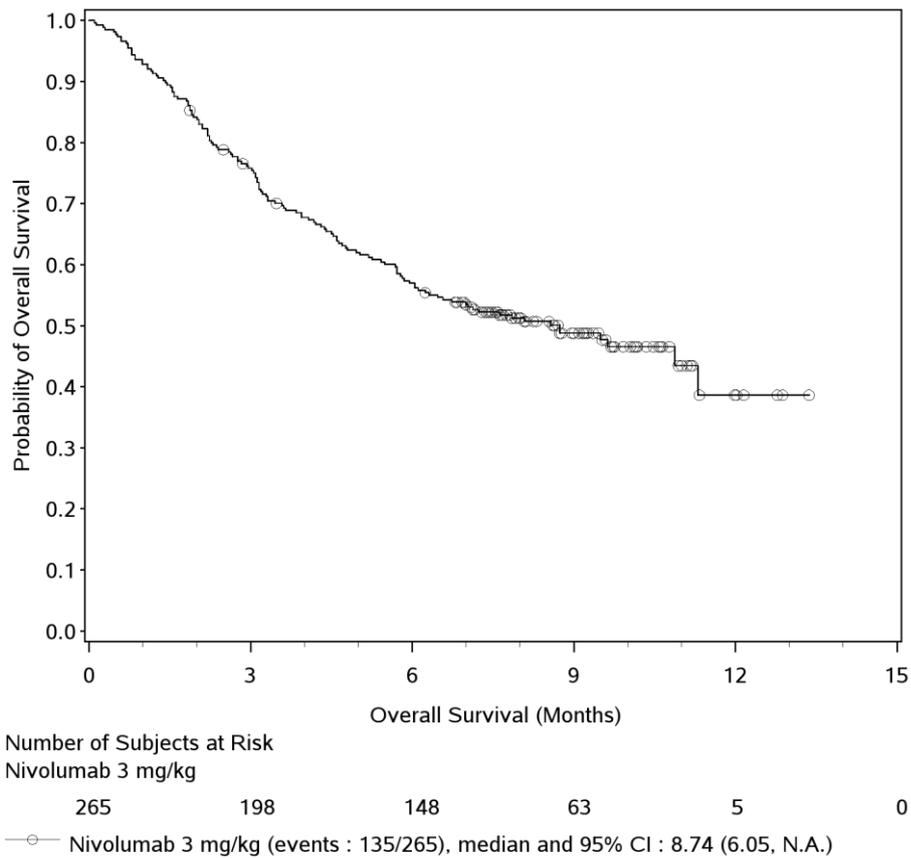


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben, Nivolumab-Studie CA209-275, Datenschnitt Mai 2016 (mediane Nachbeobachtungsdauer 7,00 Monate).

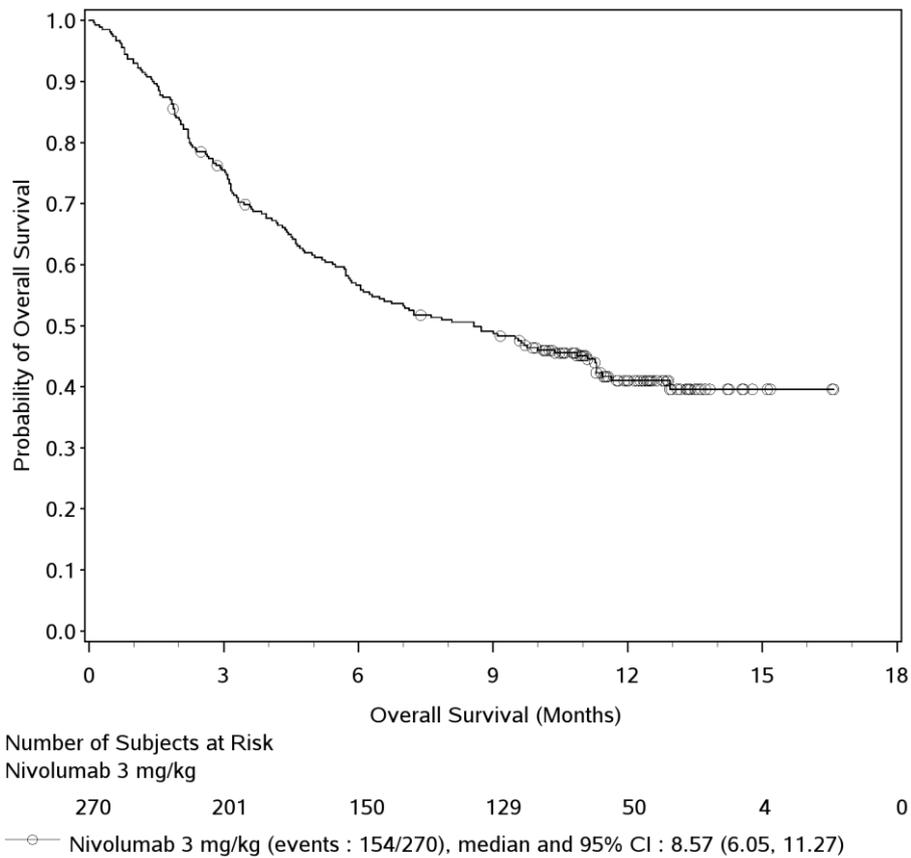


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben, Nivolumab-Studie CA209-275, Datenschnitt September 2016 (mediane Nachbeobachtungsdauer 7,74 Monate).

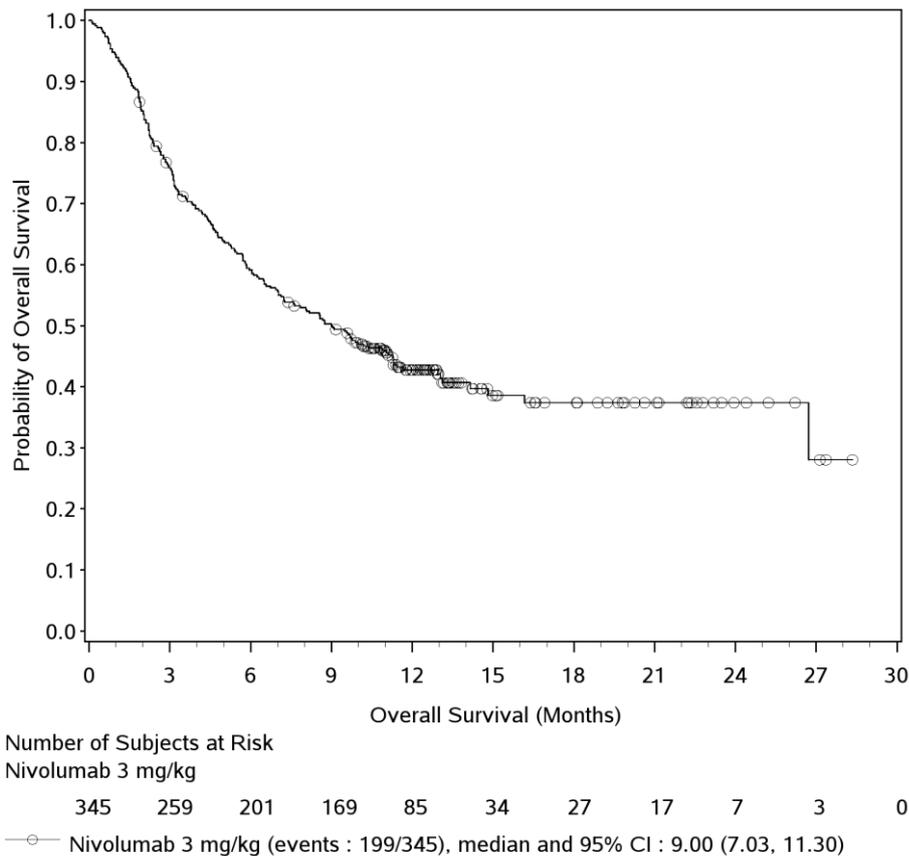


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben, gepoolte Analyse der Nivolumab-Studien CA209-032 und CA209-275, Datenschnitte November und September 2016 (mediane Nachbeobachtungsdauer 8,75).

Ergänzend zum Gesamtüberleben sind in der folgenden Tabelle die Überlebensraten zu 3, 6, 9 und 12 Monaten für die beiden Studien und den letzten Datenschnitt dargestellt:

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberlebensrate aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Datenschnitt	N	Rate [95%-KI]
Gesamtüberlebensrate bei 3 Monaten			
CA209-032	Nov. 2016	75	0,77 [0,66; 0,85]
CA209-275	Sept. 2016	270	0,75 [0,70; 0,80]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Sept./Nov. 2016	345	0,76 [0,71; 0,80]
Gesamtüberlebensrate bei 6 Monaten			
CA209-032	Nov. 2016	75	0,68 [0,56; 0,77]
CA209-275	Sept. 2016	270	0,57 [0,50; 0,62]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Sept./Nov. 2016	345	0,59 [0,54; 0,64]
Gesamtüberlebensrate bei 9 Monaten			
CA209-032	Nov. 2016	NA	NA ^a

Studie	Datenschnitt	N	Rate [95%-KI]
CA209-275	Sept. 2016	270	0,49 [0,43; 0,55]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Sept./Nov. 2016	345	0,50 [0,45; 0,55]
Gesamtüberlebensrate bei 12 Monaten			
CA209-032	Nov. 2016	75	0,48 [0,36; 0,58]
CA209-275	Sept. 2016	270	0,41 [0,35; 0,47]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Sept./Nov. 2016	345	0,43 [0,37; 0,48]
KI = Konfidenzintervall			
(a) Im CSR wurde die Gesamtüberlebensrate bei 9 Monaten nicht berichtet.			

Auch in den Überlebensraten zeigen sich sehr konsistente Ergebnisse über die beiden Nivolumab-Studien hinweg.

Tabelle 4-43: Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Folgetherapie N (%)	CA209-275 Datenschnitt Mai 2016 (N=265)	CA209-275 Datenschnitt Sept. 2016 (N=270)	CA209-032 Datenschnitt März 2016 (N=75)	CA209-032 Datenschnitt Nov. 2016 (N=75)	Nivolumab gepoolt (Ziel- population) (N=345)
Patienten mit Folgetherapien^(a)	52 (19,6)	54 (20,0)	21 (28,0)	23 (33,3)	79 (22,9)
Radiotherapie	25 (9,4)	25 (9,3)	9 (12,0)	13 (17,3)	38 (11,0)
kurativ	2 (0,8)	2 (0,7)	NA	NA	NA
palliativ	23 (8,7)	23 (8,5)	NA	NA	NA
andere	0	0	NA	NA	NA
chirurgischer Eingriff	8 (3,0)	9 (3,3)	4 (5,3) ^(b)	2 (2,7)	11 (3,2)
Tumorresektion, kurativ	2 (0,8)	2 (0,7)	NA	NA	NA
Tumorresektion, palliativ	6 (2,3)	7 (2,6)	NA	NA	NA
Feinnadelaspirations- biopsie	0	0	NA	NA	NA
Inzisionsbiopsie	0	0	NA	NA	NA
Exzisionsbiopsie	0	0	NA	NA	NA
Fluid Aspiration	0	0	NA	NA	NA
andere	0	0	NA	NA	NA
systemische Therapie	26 (9,8)	28 (10,4)	13 (17,3)	16 (21,3)	44 (12,8)
Immuntherapie	0 ^(c)	4 (1,5)	0	0	4 (1,2)
Anti-PD1	NA	3 (1,1)	NA	NA	3 (0,9)
antineoplastische Prüfpräparate	NA	1 (0,4)	NA	NA	1 (0,3)
Nivolumab	NA	2 (0,7)	NA	NA	2 (0,6)
Anti-PD-L1	NA	1 (0,4)	NA	NA	1 (0,3)
Atezolizumab	NA	1 (0,4)	NA	NA	1 (0,3)
andere systemische Therapie – Wirkstoffe in klinischer Erprobung	3 (1,1)	2 (0,7)	2 (2,7)	2 (2,7)	4 (1,2)
antineoplastische Prüfpräparate	3 (1,1)	2 (0,7)	2 (2,7)	2 (2,7)	4 (1,2)
andere systemische Therapie - Chemotherapie	25 (9,4)	27 (10,0)	10 (13,3)	13 (17,3)	40 (11,6)
Antineoplastik	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (1,3)	2 (2,7)	3 (0,9)
Bevacizumab	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0	1 (0,3)
Carboplatin	5 (1,9)	5 (1,9)	3 (4,0)	3 (4,0)	8 (2,3)
Cisplatin	5 (1,9)	6 (2,2)	3 (4,0)	3 (4,0)	9 (2,6)
Cyclophosphamide	1 (0,4)	1 (0,4)	0	1 (1,3)	2 (0,6)
Docetaxel	4 (1,5)	5 (1,9)	1 (1,3)	2 (2,7)	7 (2,0)

Folgetherapie N (%)	CA209-275 Datenschnitt Mai 2016 (N=265)	CA209-275 Datenschnitt Sept. 2016 (N=270)	CA209-032 Datenschnitt März 2016 (N=75)	CA209-032 Datenschnitt Nov. 2016 (N=75)	Nivolumab gepoolt (Ziel- population) (N=345)
Doxorubicin	1 (0,4)	2 (0,7)	2 (2,7)	2 (2,7)	4 (1,2)
Everolimus	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (0,6)
Gemcitabin	10 (3,8)	12 (4,4)	6 (8,0)	6 (8,0)	18 (5,2)
Ifosfamid	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (0,3)
Ixazomib	0	0	0	1 (1,3)	1 (0,3)
Lapatinib	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (0,3)
Methotrexat	2 (0,8)	3 (1,1)	0	1 (1,3)	4 (1,2)
Nivolumab	2 (0,8) ^(d)	NA	NA	NA	NA
Paclitaxel	5 (1,9)	6 (2,2)	3 (4,0)	4 (5,3)	10 (2,9)
Pemetrexed	2 (0,8)	2 (0,7)	0	0	2 (0,6)
Trametinib	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0	1 (0,3)
Trastuzumab Emtansine	0	0	0	1 (1,3)	1 (0,3)
Vinblastin	1 (0,4)	2 (0,7)	1 (1,3)	2 (2,7)	4 (1,2)
Vincristin	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0	1 (0,3)
Vinflunin	4 (1,5)	4 (1,5)	0	0	4 (1,2)
nicht zugeordnet	NA	NA	3 (4,0)	3 (4,0)	3 (0,9)
AR2761 – Prüfpräparat	NA	NA	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (0,3)
Prüfpräparat im klinischen Test	NA	NA	2 (2,7)	1 (1,3)	1 (0,3)
Studienmedikation	NA	NA	0	1 (1,3)	1 (0,3)
<p>(a) Patienten können mehr als eine Art von Folgetherapie erhalten haben. Folgetherapie wurde definiert als Therapie, die am Tag der ersten Dosis oder danach begonnen hat.</p> <p>(b) Ein Patient mit vorangegangenem chirurgischen Eingriff wurde versehentlich eingeschlossen.</p> <p>(c) Zwei Patienten erhielten Immuntherapie (s. Nivolumab Listing unter Chemotherapie-Kategorie)</p> <p>(d) Behandlung mit Nivolumab sollte unter Immuntherapie aufgelistet sein. Diese Patienten erhielten auch Chemotherapie, so dass die Anzahl der Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 25 bleibt.</p>					
Nivolumab gepoolt: CA209-275, Datenschnitt November 2016 und CA209-032, Datenschnitt September 2016					

Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie und historischer Vergleich

Für Nivolumab wurden zwei Studien für den historischen Vergleich identifiziert, für Vinflunin zwei Studien für die Hauptanalyse (Vaughn 2009 und Bellmunt 2017) und eine Studie für eine Sensitivitätsanalyse (Bellmunt 2009). Die Referenzen finden sich in der folgenden Tabelle.

Für die Studie Vaughn 2009 liegen dabei zwei Quellen vor, zum einen die Vollpublikation, referenziert als Vaughn 2009, zum anderen die im EUCR hinterlegte Synopse des CSR im Folgenden referenziert als NCT00101608 (EUCR).

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin für den Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt. In den Publikationen für die Studie Vaughn 2009 lagen die mediane Überlebenszeit und die Ereignisraten zu zwei Datenschnitten vor. Daraus konnte das Hazard Ratio, das zugehörige 95% Konfidenzintervall und p-Wert bestimmt werden. In der Publikation Bellmunt 2017 war nur das mediane Überleben, nicht aber die Ereignisrate angegeben, daher konnten hier weder Konfidenzintervalle noch p-Wert bestimmt werden.

Tabelle 4-44: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Gesamtüberleben				
Nivolumab, CA209032, CA209275 gepoolt: 202 Ereignisse/348 Patienten Med. Überleben 9,0 [7.0; 11.1]				
Studie (Publikation)	Ereign./N	Med. Überleben [95% KI]	HR [95% KI]	p-value
NCT00101608 (EUCR)	86/151	7,89 [6,67; 9,69]	0,88 [0,68; 1,13]	p=0,3113
NCT00101608 (Vaughn et al, 2009)	108/151	8,2 [6,8; 9,6]	0,91 [0,72; 1,15]	p=0,4433
NCT01830231 (Bellmunt et al, 2017)	k.A./35	8,35 [k.A.; k.A.]	0,93 [NA; NA]	NA

k.A. = keine Angaben
NA = nicht berechenbar

Für die Studie NCT00101608 sind zwei Datenschnitte berichtet, der in EUCR berichtete Datenschnitt wurde dem Extrakt des in EUCR hinterlegten Kurz-CSR entnommen, der zweite Datenschnitt der Publikation Vaughn 2009. In beiden Datenschnitten zeigte sich ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil für Nivolumab. Es besteht somit zumindest kein Anhaltspunkt für einen Nachteil von Nivolumab gegenüber der zVT Vinflunin.

Für die mit Vinflunin-behandelten Patienten in der Studie Bellmunt 2017 lag das mediane Überleben in der ITT Population bei 8,35 Monaten. Damit ergibt sich ein HR von 0,93.

Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalyse: Vergleich mit Bellmunt 2009

Als Sensitivitätsanalyse wurde die Studie Bellmunt 2009 für die zVT Vinflunin herangezogen, in der die Verteilung der Patienten nach ECOG PS zu Baseline deutlich von der in den Nivolumab-Studien abwich. Mit einem höheren Anteil Patienten mit ECOG PS 1 in der Studie Bellmunt 2009 war die Prognose in den mit Vinflunin behandelten Patienten schlechter, so dass es zu einer Verzerrung zu Gunsten von Nivolumab kommt. Das mediane Überleben lag in der Studie Bellmunt 2009 für mit Vinflunin-behandelte Patienten bei 6,9 Monaten (95% KI [5,7; 8,0], (8)) und damit deutlich unter dem medianen Überleben der Vinflunin-behandelten Patienten der Studie Vaughn 2009 (Medianes Überleben 8,2 Monate, 95% KI [6,8; 9,6], (6)) und Bellmunt 2017 (Medianes Überleben 8,35 Monate, (7)) und der mit Nivolumab behandelten Patienten (Medianes Überleben 9,0 Monate, 95% KI [7,0; 11,1]). Im Gesamtüberleben zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber dem in der Bellmunt 2009 berichteten Überlebenszeit, der allerdings wegen der Verzerrung mit Vorsicht zu interpretieren ist (HR = 0,77, 95% KI [0,63; 0,93]).

Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung des Endpunktes Mortalität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der gepoolten Analyse für das PFS wird die bestmögliche Evidenz zum letzten Datenschnitt der Nivolumab Studien verwendet und gepoolt. Für die Studie CA209-032 lagen die Auswertungen des Prüfarztes als bestmögliche Evidenz vor, für die Studie CA209-275 die Auswertungen des BIRC.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für PFS aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	N	Ereignisse (%)	Median [95%-KI]
CA209-032	75	59 (78,7%)	2,83 [1,45; 5,88]
CA209-275	270	216 (80,0%)	2,00 [1,87; 2,63]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	345	275 (79,7%)	2,10 [1,87; 2,83]
KI = Konfidenzintervall			
CA209-032: Datenschnitt November 2016 (Prüfarzt-Bewertung)			
CA209-275: Datenschnitt September 2016 (BIRC-Bewertung)			

In beiden Nivolumab-Studien lag das mediane PFS bei ca. 2 Monaten. Im Folgenden sind die Kaplan-Meier Plots für das PFS dargestellt.

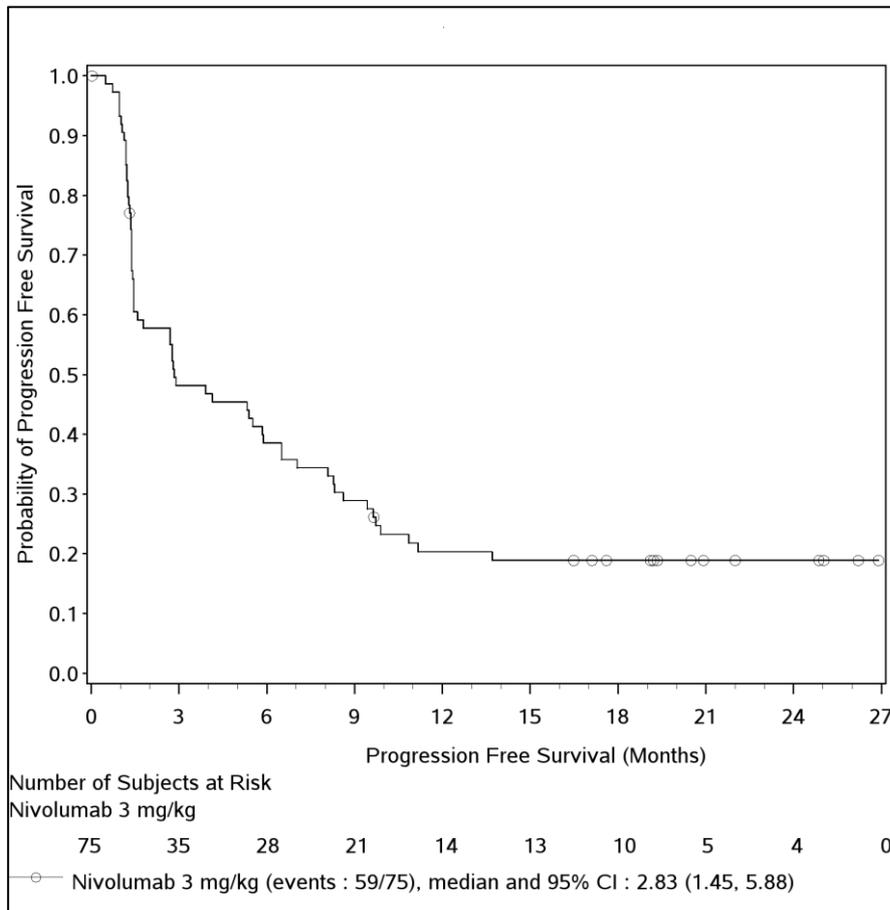


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben nach Prüfarzt, Nivolumab-Studie CA209-032, Datenschnitt November 2016.

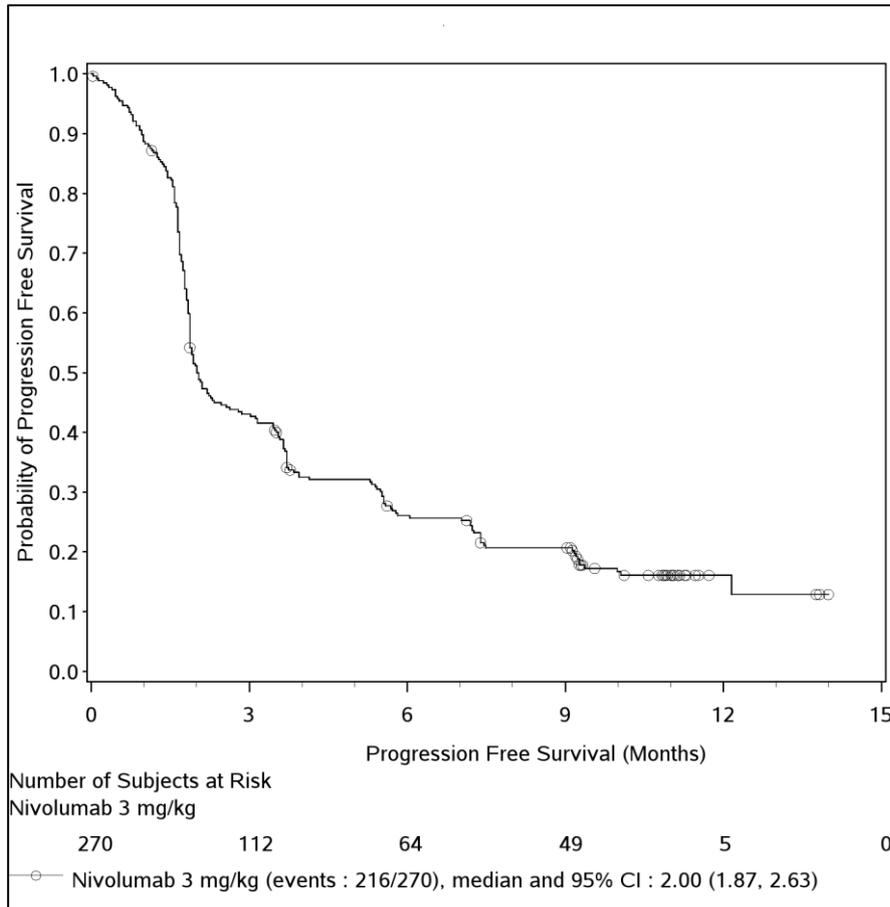


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben nach BIRC, Nivolumab-Studie CA209-275, Datenschnitt September 2016.

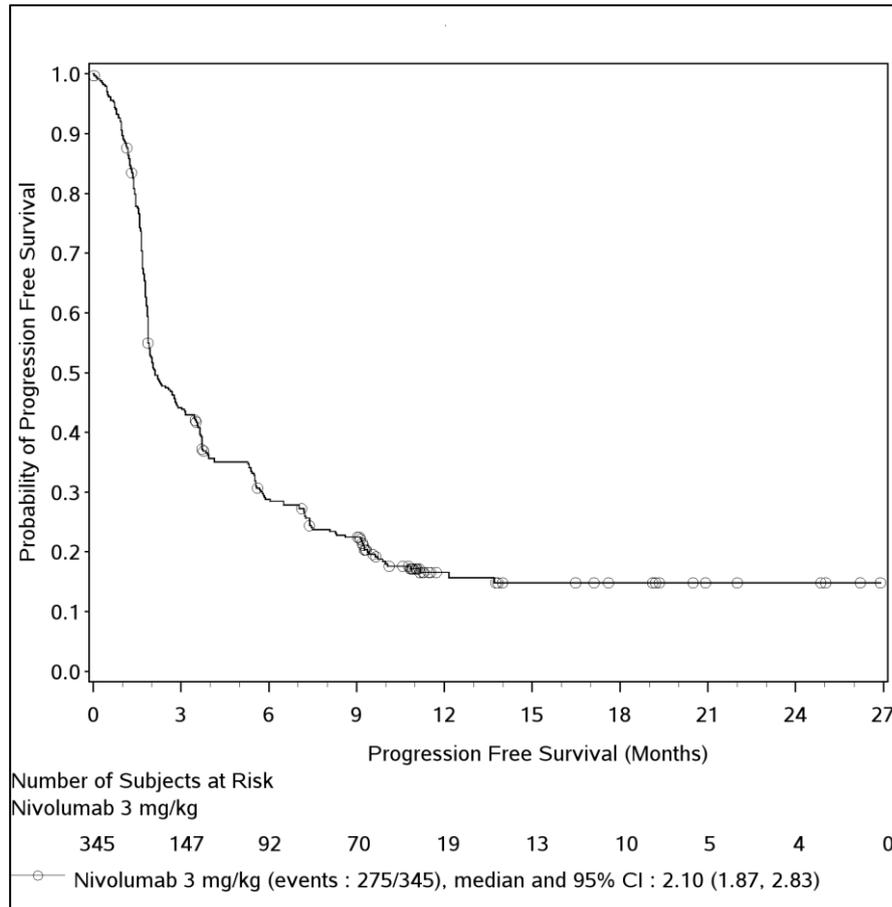


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben nach Prüfarzt (CA209-032) und BIRC (CA209-275), gepoolte Analyse der Nivolumab-Studien CA209-032 und CA209-275, Datenschnitte November und September 2016.

Ergänzend sind die Raten des PFS bei 3, 6, 9 und 12 Monaten in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Rate des progressionsfreien Überlebens aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	N	Rate [95%-KI]
Rate progressionsfreien Überlebens bei 3 Monaten		
CA209-032	75	48,1 [36,3; 59,0]
CA209-275	270	43,1 [37,0; 48,9]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	345	44,1 [38,8; 49,4]
Rate progressionsfreien Überlebens bei 6 Monaten		
CA209-032	75	38,5 [27,4; 49,5]
CA209-275	270	26,1 [20,9; 31,5]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	345	28,8 [24,0; 33,7]

Studie	N	Rate [95%-KI]
Rate progressionsfreien Überlebens bei 9 Monaten^a		
CA209-275	270	20,7 [15,9; 25,9]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	345	22,5 [18,1; 27,1]
Rate progressionsfreien Überlebens bei 12 Monaten		
CA209-032	75	20,3 [12,0; 30,3]
CA209-275	270	16,1 [11,7; 21,1]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	345	16,5 [12,5; 21,0]
KI = Konfidenzintervall NA = nicht berechenbar (a) In Studie CA209-032 war gemäß SAP keine Analyse bei 9 Monaten geplant.		
CA209-032: Datenschnitt November 2016 (Prüfarzt-Bewertung) CA209-275: Datenschnitt September 2016 (BIRC-Bewertung)		

Die Raten für das PFS liegen für die beiden Nivolumab-Studien in einem ähnlichen Rahmen.

Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Ereignisse/N	Prozent [95%-KI]
CA209-032	20/75	26,7 [17,1; 38,1]
CA209-275	54/270	20,0 [15,4; 25,3]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	74/345	21,4 [17,2; 26,2]
KI = Konfidenzintervall		
CA209-032: Datenschnitt November 2016 (Prüfarzt-Bewertung) CA209-275: Datenschnitt September 2016 (BIRC-Bewertung)		

Die ORR in der gepoolten Analyse liegt bei 21% und unterstützt damit die vorteilhaften Ergebnisse des OS. In der Publikation von Vaughn wird für Vinflunin eine ORR von 14,6% in der IRRC Analyse und 9,9% in der Bewertung durch den Prüfarzt berichtet (6).

Bestes Ansprechen

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt bestes Ansprechen aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Kategorie	CA209-032		CA209-275		CA209-032, CA209-275 gepoolt	
	Ereignisse (N=75)	Prozent [95%-KI]	Ereignisse (N=270)	Prozent [95%-KI]	Ereignisse (N=345)	Prozent [95%-KI]
CR	6	8,0 [3,0; 16,6]	8	3,0 [1,3; 5,8]	14	4,1 [2,2; 6,7]

	CA209-032		CA209-275		CA209-032, CA209-275 gepoolt	
Kategorie	Ereignisse (N=75)	Prozent [95%-KI]	Ereignisse (N=270)	Prozent [95%-KI]	Ereignisse (N=345)	Prozent [95%-KI]
PR	14	18,7 [10,6; 29,3]	46	17,0 [12,8; 22,1]	60	17,4 [13,5; 21,8]
SD ^a	21	28,0	60	22,2	81	23,5
PD ^a	27	36,0	105	38,9	132	38,3
NE ^a	7	9,3	51	18,9	58	16,8

KI = Konfidenzintervall
CR = Complete Response (komplettes Ansprechen)
PR = Partial Response (partielleres Ansprechen)
SD = Stable Disease (stabile Erkrankung)
PD = Progressive Disease (fortschreitende Erkrankung)
NE = Not Evaluable (nicht bewertbar)
NA = Nicht berechnet
(a) Gemäß SAPs der Studien wurden keine 95% KI berechnet.

CA209-032: Datenschnitt November 2016 (Prüfarzt-Bewertung)
CA209-275: Datenschnitt September 2016 (BIRC-Bewertung)

Der größte Teil der Ansprecher zeigt ein partielleres Ansprechen, 14 von 345 Patienten zeigen ein komplettes Ansprechen.

Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	N	Ereignisse (%)	Median [95%-KI]
CA209-032	20	7 (35,0)	NA [5,72; NA]
CA209-275	54	18 (33,3)	10,35 [7,52; NA]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	74	25 (33,8)	NA [9,92; NA]

KI = Konfidenzintervall
NA = nicht berechenbar

CA209-032: Datenschnitt November 2016 (Prüfarzt-Bewertung)
CA209-275: Datenschnitt September 2016 (BIRC-Bewertung)

Ergänzend zum Endpunkt Dauer des Ansprechens sind in der folgenden Tabelle die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens von mindestens 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten dargestellt:

Bei 73 Patienten wurde ein Ansprechen dokumentiert. Bei 25 Patienten wurde im Verlauf der Studie ein Progress berichtet, so dass in 49 Patienten die Dauer des Ansprechens zensiert wurde. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde in den gepoolten Studien nicht erreicht.

Die untere Grenze des 95% KI lag dabei bei ca. 10 Monaten und dokumentiert die Wirksamkeit von Nivolumab im Urothelkarzinom.

Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	N	Median [Min., Max.]
CA209-032	20	2,04 [1,0; 8,3]
CA209-275	54	1,94 [1,6; 7,2]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	74	1,94 [1,0; 8,3]
Min. = Minimum Max. = Maximum NA = nicht berechenbar		
CA209-032: Datenschnitt November 2016 (Prüfarzt-Bewertung)		
CA209-275: Datenschnitt September 2016 (BIRC-Bewertung)		

Die Zeit bis zum Ansprechen lag in den 74 Patienten mit Ansprechen bei etwa 2 Monaten.

4.3.2.3.3.2 Endpunkt Morbidität: EORTC QLQ-C30 – 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 4-51: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität: EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-275	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>Die Änderung der Symptome unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 9 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 8 Wochen während der Therapie bis zur Woche 25, dann in der Woche 33 und danach alle 12 Wochen sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). <p>Die Analyse bezieht alle Patienten der Gesamtpopulation ein, für die der Baseline-Wert berichtet ist. 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.</p>
CA209-032	Endpunkt nicht berichtet.
Vaughn 2009	Endpunkt nicht berichtet.
Bellmunt 2009	Endpunkt nicht berichtet.
Bellmunt 2017	Endpunkt nicht berichtet.

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.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nivolumab						
CA209-275	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
CA209-032	Endpunkt nicht berichtet					
Vinflunin						
Vaughn 2009	Endpunkt nicht berichtet					
Bellmunt 2009	Endpunkt nicht berichtet					
Bellmunt 2017	Endpunkt nicht berichtet					

Da nur jeweils ein Studienarm berücksichtigt wird, kann kein Verzerrungspotenzial für die Studien selbst bestimmt werden. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Ein historischer Vergleich konnte mangels Vergleichsdaten nicht durchgeführt werden, so dass diesbezüglich kein Verzerrungspotenzial besteht.

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.

Ergebnisse aus den Studien mit Nivolumab

Berücksichtigungsanteil

Der EORTC QLQ-C30 wurde nur in der Studie CA209-275 berichtet. Die Anteile der Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden, finden sich in folgender Tabelle.

Tabelle 4-53: Berücksichtigungsanteil der Patienten für die Analyse des EORTC QLQ-C30-Fragebogens in der Studie CA209-275

Rücklaufquote	CA209-275
---------------	-----------

	Anzahl N der verfügbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl (%) der auswertbaren Patienten basierend auf N
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	270	166 (61,5)
Baseline	270	262 (97,0)
Woche 9	167	144 (86,2)
Woche 17	116	98 (84,5)
Woche 25	91	76 (83,5)
Woche 33	75	59 (78,7)
Woche 41	64	52 (81,3)
Woche 49	41	31 (75,6)
Woche 61	6	5 (83,3)
Woche 73	1	1 (100,0)
Follow-up 1	144	63 (43,8)
Follow-up 2	74	32 (43,2)

QLQ-C30 Baseline und Veränderung zu Baseline für die Nachverfolgungszeitpunkte

Die Werte zu Baseline sind in der folgenden Tabelle und die absoluten Veränderungen zu Baseline in den folgenden Abbildungen dargestellt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Fatigue - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

	Veränderung zu Baseline			
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Fatigue				
Baseline	262	37,2 (23,8)	-	-
Woche 9	143	34,3 (24,8)	138	2,9 (25,0)
Woche 17	97	27,3 (22,9)	94	-2,7 (22,4)
Woche 25	76	24,6 (20,9)	73	-5,2 (21,7)
Woche 33	59	23,8 (17,4)	56	-6,4 (19,4)
Woche 41	52	22,4 (20,8)	50	-6,0 (25,0)
Woche 49	31	20,8 (16,7)	30	-8,5 (22,4)
Woche 61	5	26,7 (16,9)	5	-17,8 (26,8)
Woche 73	1	44,4 (NA)	1	22,2 (NA)
Follow-up 1	63	39,9 (27,4)	61	10,5 (26,5)
Follow-up 2	32	36,8 (26,1)	31	7,5 (23,2)
Mw. = Mittelwert StD. = Standardabweichung NA = nicht berechenbar				
CA209-275: Datenschnitt September 2016				

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Übelkeit und Erbrechen - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

			Veränderung zu Baseline	
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Übelkeit und Erbrechen				
Baseline	262	7,9 (15,0)	-	-
Woche 9	144	5,1 (12,7)	139	-2,2 (15,4)
Woche 17	98	2,9 (9,9)	95	-2,1 (12,7)
Woche 25	76	1,3 (5,3)	73	-5,3 (14,7)
Woche 33	59	2,3 (5,8)	56	-4,5 (15,4)
Woche 41	52	1,6 (6,0)	50	-4,0 (15,6)
Woche 49	31	0,5 (3,0)	30	-3,3 (9,2)
Woche 61	5	0,0 (0,0)	5	-16,7 (16,7)
Woche 73	1	66,7 (NA)	1	33,3 (NA)
Follow-up 1	63	8,7 (18,7)	61	3,8 (16,8)
Follow-up 2	32	11,5 (23,0)	31	5,9 (27,1)
Mw. = Mittelwert StD. = Standardabweichung NA = nicht berechenbar				
CA209-275: Datenschnitt September 2016				

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Schmerz - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

			Veränderung zu Baseline	
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Schmerz				
Baseline	262	32,3 (30,6)	-	-
Woche 9	144	22,3 (25,2)	139	-4,1 (25,6)
Woche 17	98	15,5 (20,2)	95	-7,0 (21,6)
Woche 25	76	16,9 (22,5)	73	-3,7 (24,7)
Woche 33	59	12,4 (17,4)	56	-6,0 (23,4)
Woche 41	52	12,5 (21,9)	50	-1,7 (27,2)
Woche 49	31	8,1 (12,1)	30	-11,1 (24,5)
Woche 61	5	16,7 (23,6)	5	-16,7 (20,4)
Woche 73	1	50,0 (NA)	1	33,3 (NA)
Follow-up 1	63	34,4 (29,2)	61	6,0 (34,0)
Follow-up 2	32	30,7 (28,7)	31	3,8 (33,0)
Mw. = Mittelwert StD. = Standardabweichung NA = nicht berechenbar				

		Veränderung zu Baseline		
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
CA209-275: Datenschnitt September 2016				

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Atemnot - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

		Veränderung zu Baseline		
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Atemnot				
Baseline	262	20,9 (26,4)	-	-
Woche 9	142	16,9 (24,7)	137	-1,5 (24,5)
Woche 17	97	14,4 (24,0)	94	-2,8 (26,6)
Woche 25	76	11,4 (17,7)	73	-6,4 (29,2)
Woche 33	59	9,6 (17,6)	56	-11,3 (24,0)
Woche 41	52	12,2 (20,9)	50	-7,3 (28,0)
Woche 49	31	14,0 (22,4)	30	-14,4 (31,2)
Woche 61	5	6,7 (14,9)	5	-33,3 (47,1)
Woche 73	1	66,7 (NA)	1	33,3 (NA)
Follow-up 1	63	27,0 (27,3)	61	11,5 (28,5)
Follow-up 2	32	24,0 (29,6)	31	9,7 (21,4)
Mw. = Mittelwert StD. = Standardabweichung NA = nicht berechenbar				
CA209-275: Datenschnitt September 2016				

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Insomnie - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

		Veränderung zu Baseline		
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Insomnie				
Baseline	262	26,6 (29,2)	-	-
Woche 9	143	23,3 (28,3)	138	-0,7 (28,3)
Woche 17	97	19,6 (26,2)	94	-3,5 (26,1)
Woche 25	76	17,1 (24,0)	73	-2,7 (25,3)
Woche 33	59	18,1 (24,2)	56	-3,0 (24,0)
Woche 41	52	12,2 (21,9)	50	-7,3 (21,6)
Woche 49	31	11,8 (18,4)	30	-8,9 (27,6)
Woche 61	5	26,7 (27,9)	5	-6,7 (27,9)

			Veränderung zu Baseline	
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Woche 73	1	33,3 (NA)	1	0,0 (NA)
Follow-up 1	63	31,7 (27,1)	61	8,7 (34,9)
Follow-up 2	32	32,3 (33,3)	31	10,8 (37,9)
Mw. = Mittelwert StD. = Standardabweichung NA = nicht berechenbar				
CA209-275: Datenschnitt September 2016				

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Appetitverlust - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

			Veränderung zu Baseline	
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Appetitverlust				
Baseline	261	26,2 (30,1)	-	-
Woche 9	143	19,3 (30,2)	138	0,2 (29,5)
Woche 17	97	9,3 (19,7)	94	-6,7 (26,6)
Woche 25	75	7,6 (17,8)	72	-6,9 (26,2)
Woche 33	59	3,4 (10,2)	56	-10,7 (23,0)
Woche 41	52	5,8 (12,7)	50	-7,3 (25,5)
Woche 49	31	7,5 (14,2)	30	-12,2 (27,0)
Woche 61	5	0,0 (0,0)	5	-26,7 (36,5)
Woche 73	1	33,3 (NA)	1	33,3 (NA)
Follow-up 1	62	28,5 (30,1)	60	7,8 (36,5)
Follow-up 2	32	30,2 (32,1)	31	19,4 (33,1)
Mw. = Mittelwert StD. = Standardabweichung NA = nicht berechenbar				
CA209-275: Datenschnitt September 2016				

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Obstipation - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

			Veränderung zu Baseline	
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Obstipation				
Baseline	262	26,1 (30,1)	-	-
Woche 9	144	19,0 (25,7)	139	-1,2 (24,9)
Woche 17	98	13,3 (21,3)	95	-8,1 (26,1)
Woche 25	76	14,5 (23,3)	73	-4,6 (23,8)

			Veränderung zu Baseline	
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Woche 33	59	9,6 (18,6)	56	-8,9 (26,6)
Woche 41	52	12,8 (21,0)	50	-4,0 (23,9)
Woche 49	31	10,8 (23,4)	30	-7,8 (32,4)
Woche 61	5	0,0 (0,0)	5	-33,3 (40,8)
Woche 73	1	0,0 (NA)	1	0,0 (NA)
Follow-up 1	63	33,3 (33,9)	61	10,4 (31,9)
Follow-up 2	32	29,2 (29,0)	31	6,5 (26,4)
Mw. = Mittelwert StD. = Standardabweichung NA = nicht berechenbar				
CA209-275: Datenschnitt September 2016				

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität - Symptom Diarrhoe - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

			Veränderung zu Baseline	
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Diarrhoe				
Baseline	262	8,9 (19,9)	-	-
Woche 9	144	6,5 (16,4)	139	-2,9 (19,4)
Woche 17	98	7,5 (18,2)	95	-0,7 (19,4)
Woche 25	76	8,3 (19,0)	73	0,9 (20,0)
Woche 33	59	6,2 (15,8)	56	-3,0 (21,3)
Woche 41	52	7,1 (17,9)	50	-0,7 (12,6)
Woche 49	31	4,3 (11,4)	30	-4,4 (16,9)
Woche 61	5	20,0 (44,7)	5	6,7 (54,8)
Woche 73	1	33,3 (NA)	1	33,3 (NA)
Follow-up 1	63	10,6 (23,1)	61	3,8 (25,9)
Follow-up 2	31	9,7 (17,6)	30	-1,1 (18,5)
Mw. = Mittelwert StD. = Standardabweichung NA = nicht berechenbar				
CA209-275: Datenschnitt September 2016				

QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung und Verbesserung

Zur Bewertung der Änderungen zum Ausgangswert sind in der folgenden Tabellen die Patienten mit Verschlechterung und Verbesserung des Symptoms um 10 oder mehr Punkte im Vergleich zum Ausgangswert dargestellt.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Symptome gemäß EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

	CA209-275	
Dimension	N^(a)	Ereignisse (%)
Fatigue	262	96 (36,6)
Übelkeit und Erbrechen	262	45 (17,2)
Schmerz	262	66 (25,2)
Atemnot	262	57 (21,8)
Insomnie	262	64 (24,4)
Appetitverlust	261	63 (24,1)
Obstipation	262	52 (19,8)
Diarrhoe	262	35 (13,4)
CA209-275: Datenschnitt September 2016		
(a) Anzahl Patienten mit Baseline-Wert		

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Symptome gemäß EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

	CA209-275	
Dimension	N^(a)	Ereignisse (%)
Fatigue	262	83 (31,7)
Übelkeit und Erbrechen	262	30 (11,5)
Schmerz	262	76 (29,0)
Atemnot	262	43 (16,4)
Insomnie	262	53 (20,2)
Appetitverlust	261	44 (16,9)
Obstipation	262	48 (18,3)
Diarrhoe	262	28 (10,7)
CA209-275: Datenschnitt September 2016		
(a) Anzahl Patienten mit Baseline-Wert		

Die Anteile an Patienten mit Verschlechterung und Verbesserung liegen pro Symptomskala in einem ähnlichen Rahmen. Formal lässt sich aufgrund der Einarmigkeit und fehlender Vergleichsdaten kein Nachweis eines Zusatznutzens führen.

4.3.2.3.3 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – 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 4-64: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-275	<p>Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Skalen berücksichtigt, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Gesundheitsstatus (Fragen 29 und 30) • Physische Funktion (Fragen 1 bis 5) • Rollenfunktionsniveau (Fragen 6 und 7) • Emotionale Funktion (Fragen 21 bis 24) • Kognitive Funktion (Fragen 20 und 25) • Soziale Funktion (Fragen 26 und 27) • Finanzielle Schwierigkeiten (Frage 28) <p>Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 9 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 8 Wochen während der Therapie bis zur Woche 25, dann in der Woche 33 und danach alle 12 Wochen sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). <p>Die Analyse bezieht alle Patienten der Gesamtpopulation ein, für die der Baseline-Wert berichtet ist. 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.</p>
CA209-032	Endpunkt nicht berichtet.
Vaughn 2009	Endpunkt nicht berichtet.
Bellmunt 2009	Endpunkt nicht berichtet.
Bellmunt 2017	Endpunkt nicht berichtet.

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.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nivolumab						
CA209-275	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
CA209-032	Endpunkt nicht berichtet					
Vinflunin						
Vaughn 2009	Endpunkt nicht berichtet					
Bellmunt 2009	Endpunkt nicht berichtet					
Bellmunt 2017	Endpunkt nicht berichtet					

Da die Studien einarmig sind wird das Verzerrungspotenzial für die Studien selbst nicht bestimmt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Ein historischer Vergleich konnte mangels Vergleichsdaten nicht durchgeführt werden.

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.

Ergebnisse aus den Studien mit Nivolumab

Berücksichtigungsanteil

Der EORTC-QLQ-C30 wurde nur in der Studie CA209-275 berichtet. Die Anteile der Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden, finden sich in folgender Tabelle.

Tabelle 4-66: Berücksichtigungsanteil der Patienten in der Analyse des QLQ-C30-Fragebogens in der Studie CA209-275

Rücklaufquote	CA209-275	
	Anzahl N der verfügbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl (%) der auswertbaren Patienten basierend auf N
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	270	166 (61,5)
Baseline	270	262 (97,0)
Woche 9	167	144 (86,2)
Woche 17	116	98 (84,5)
Woche 25	91	76 (83,5)
Woche 33	75	59 (78,7)
Woche 41	64	52 (81,3)
Woche 49	41	31 (75,6)
Woche 61	6	5 (83,3)
Woche 73	1	1 (100,0)
Follow-up 1	144	63 (43,8)
Follow-up 2	74	32 (43,2)

QLQ-C30 Baseline und Veränderung zu Baseline für die Nachverfolgungszeitpunkte

Die Werte zu Baseline sind in der folgenden Tabelle und die absoluten Veränderungen zu Baseline in den folgenden Abbildungen dargestellt.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – Dimension: Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

			Veränderung zu Baseline	
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Globaler Gesundheitsstatus				
Baseline	261	59,6 (23,0)	-	-
Woche 9	144	67,2 (21,5)	138	3,2 (22,1)
Woche 17	98	71,4 (20,6)	95	5,6 (25,8)
Woche 25	76	75,9 (15,7)	73	8,3 (24,3)
Woche 33	59	74,3 (15,4)	56	6,0 (22,4)
Woche 41	52	72,8 (19,7)	50	3,2 (27,5)
Woche 49	31	80,9 (15,5)	30	11,7 (23,2)
Woche 61	5	81,7 (13,7)	5	25,0 (31,2)
Woche 73	1	66,7 (NA)	1	-8,3 (NA)
Follow-up 1	63	51,9 (24,2)	61	-13,5 (27,2)
Follow-up 2	32	53,4 (22,8)	31	-11,0 (23,2)

		Veränderung zu Baseline		
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Mw. = Mittelwert StD. = Standardabweichung NA = nicht berechenbar				
CA209-275: Datenschnitt September 2016				

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität - Physische Funktion - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

		Veränderung zu Baseline		
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Physische Funktion				
Baseline	261	73,3 (22,9)	-	-
Woche 9	142	78,3 (21,1)	137	-0,6 (20,4)
Woche 17	97	83,5 (18,0)	93	3,0 (13,8)
Woche 25	76	84,4 (18,0)	72	1,9 (12,5)
Woche 33	59	86,3 (14,5)	55	4,4 (12,7)
Woche 41	52	87,1 (13,7)	50	3,7 (14,0)
Woche 49	31	87,5 (14,4)	29	4,3 (14,2)
Woche 61	5	84,0 (12,1)	5	2,0 (18,2)
Woche 73	1	60,0 (NA)	1	-40,0 (NA)
Follow-up 1	63	65,2 (26,3)	61	-11,3 (21,4)
Follow-up 2	32	69,1 (25,0)	31	-9,9 (19,8)
Mw. = Mittelwert StD. = Standardabweichung NA = nicht berechenbar				
CA209-275: Datenschnitt September 2016				

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität - Rollenfunktion - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

		Veränderung zu Baseline		
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Rollenfunktion				
Baseline	261	68,8 (32,2)	-	-
Woche 9	142	76,9 (27,6)	137	0,9 (29,5)
Woche 17	97	80,6 (23,8)	93	1,1 (24,8)
Woche 25	76	81,6 (22,9)	72	0,0 (26,1)
Woche 33	59	84,5 (23,3)	55	3,6 (29,2)
Woche 41	52	83,7 (21,3)	50	1,0 (30,9)
Woche 49	31	84,4 (20,2)	29	4,6 (33,6)

			Veränderung zu Baseline	
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Woche 61	5	73,3 (25,3)	5	20,0 (55,8)
Woche 73	1	50,0 (NA)	1	-33,3 (NA)
Follow-up 1	63	60,1 (33,8)	61	-17,5 (29,9)
Follow-up 2	32	66,7 (29,3)	31	-12,9 (26,4)
Mw. = Mittelwert StD. = Standardabweichung NA = nicht berechenbar				
CA209-275: Datenschnitt September 2016				

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität - Emotionale Funktion - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

			Veränderung zu Baseline	
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Emotionale Funktion				
Baseline	261	77,3 (20,4)	-	-
Woche 9	144	81,2 (20,9)	138	2,9 (17,5)
Woche 17	98	84,4 (19,1)	95	4,5 (15,7)
Woche 25	76	87,1 (17,3)	73	5,1 (14,0)
Woche 33	59	87,7 (17,1)	56	6,5 (12,5)
Woche 41	52	89,9 (12,6)	50	5,3 (11,8)
Woche 49	31	93,9 (9,9)	30	9,5 (12,5)
Woche 61	5	90,0 (10,9)	5	1,7 (13,7)
Woche 73	1	66,7 (NA)	1	-16,7 (NA)
Follow-up 1	63	73,4 (22,1)	61	-7,9 (21,8)
Follow-up 2	32	74,5 (26,0)	31	-5,0 (18,8)
Mw. = Mittelwert StD. = Standardabweichung NA = nicht berechenbar				
CA209-275: Datenschnitt September 2016				

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität - Kognitive Funktion - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

			Veränderung zu Baseline	
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Kognitive Funktion				
Baseline	261	86,1 (19,6)	-	-
Woche 9	144	85,0 (18,8)	138	-2,2 (17,1)
Woche 17	98	88,1 (17,9)	95	0,0 (13,8)

			Veränderung zu Baseline	
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Woche 25	76	86,6 (18,3)	73	-3,2 (15,1)
Woche 33	59	87,6 (16,3)	56	-3,0 (16,2)
Woche 41	52	87,8 (16,9)	50	-3,3 (15,4)
Woche 49	31	88,7 (13,2)	30	-3,9 (12,9)
Woche 61	5	80,0 (21,7)	5	-10,0 (22,4)
Woche 73	1	66,7 (NA)	1	-33,3 (NA)
Follow-up 1	63	80,7 (21,6)	61	-6,0 (20,2)
Follow-up 2	32	81,8 (20,5)	31	-7,5 (17,7)
Mw. = Mittelwert StD. = Standardabweichung NA = nicht berechenbar				
CA209-275: Datenschnitt September 2016				

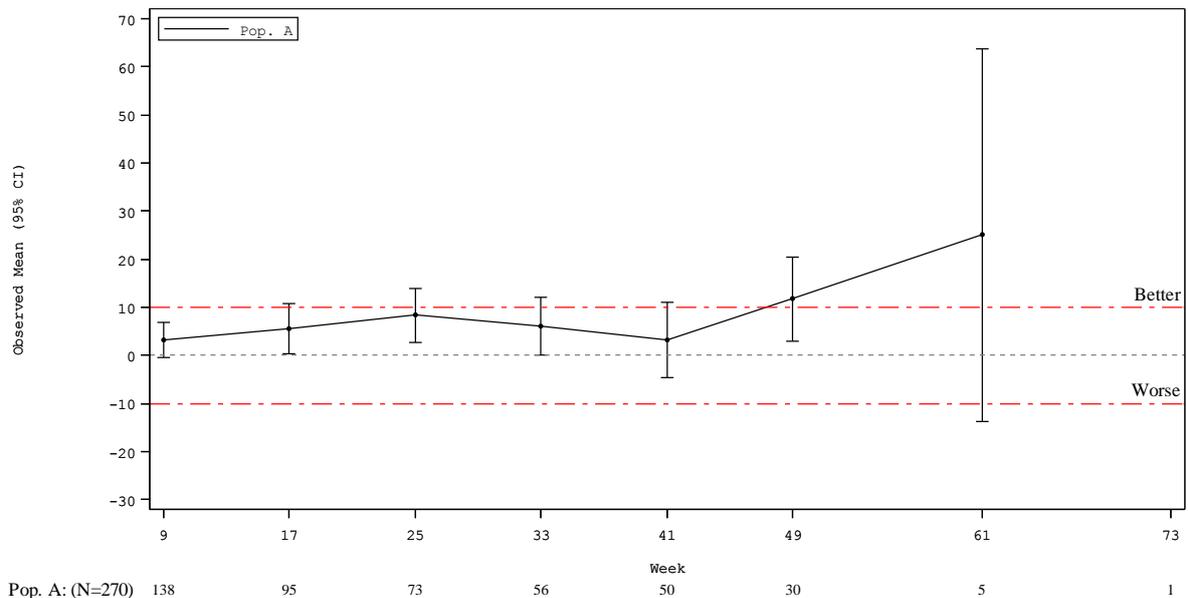
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität - Soziale Funktion - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

			Veränderung zu Baseline	
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Soziale Funktion				
Baseline	260	71,5 (28,2)	-	-
Woche 9	144	79,1 (25,8)	137	3,2 (26,2)
Woche 17	98	82,1 (20,6)	94	2,8 (17,9)
Woche 25	76	86,2 (19,5)	72	3,9 (17,1)
Woche 33	59	83,1 (20,4)	55	4,2 (21,8)
Woche 41	52	86,5 (17,2)	49	4,8 (24,1)
Woche 49	31	90,3 (16,0)	30	11,7 (23,6)
Woche 61	5	80,0 (18,3)	5	13,3 (21,7)
Woche 73	1	50,0 (NA)	1	-16,7 (NA)
Follow-up 1	63	73,5 (27,0)	61	-5,5 (30,1)
Follow-up 2	32	71,9 (28,8)	31	-14,0 (22,4)
Mw. = Mittelwert StD. = Standardabweichung NA = nicht berechenbar				
CA209-275: Datenschnitt September 2016				

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität - Finanzielle Schwierigkeiten - (EORTC QLQ-C30, beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

			Veränderung zu Baseline	
	N	Mw. (StD.)	N	Mw. (StD.)
Finanzielle Schwierigkeiten				
Baseline	260	18,7 (27,2)	-	-
Woche 9	144	17,8 (23,6)	137	-4,6 (22,2)
Woche 17	97	16,8 (22,1)	93	-3,9 (23,5)
Woche 25	76	15,4 (21,4)	72	-3,7 (17,3)
Woche 33	59	16,9 (25,0)	55	-5,5 (22,9)
Woche 41	52	16,7 (26,8)	49	-5,4 (24,9)
Woche 49	31	15,1 (25,6)	30	-8,9 (23,0)
Woche 61	5	6,7 (14,9)	5	-20,0 (18,3)
Woche 73	1	33,3 (NA)	1	0,0 (NA)
Follow-up 1	63	23,3 (28,5)	61	7,7 (22,3)
Follow-up 2	31	19,4 (29,5)	30	3,3 (25,3)
Mw. = Mittelwert StD. = Standardabweichung NA = nicht berechenbar				
CA209-275: Datenschnitt September 2016				

Figure 2.1.1: QLQ-C30 Global Health Status mean change scores (95% CI) [Population A: CA209-275]



Pop. A: (N=270) 138 95 73 56 50 30 5 1

Scores range from 0-100, with higher scores indicating improvement quality of life.
 MID consists of a change of 10 points or more (Osoba et al., 1998).
 Only treatment arms with 5 or more patients at a timepoint were displayed on the graph.
 Includes all subjects who have an assessment at baseline.
 PROGRAM: \\global\av\SHARED\Projs\US\BS7546A Bladder cancer (275)\Datasets\Round 2\Analysis\Programs\BS7546A 275 Bladder AMVOG -03- Mean Timepoint and Change Plots_v0_7.sas EXECUTED: June 19, 2017 at 08:18 by alejandro.moreno-koe

Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf der Skala für die Dimension „globaler Gesundheitsstatus“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-275 – weitere Untersuchungen

QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung und Verbesserung

Zur Bewertung der Änderungen zum Ausgangswert sind in der folgenden Tabellen die Patienten mit Verschlechterung und Verbesserung des Symptoms um 10 oder mehr Punkte im Vergleich zum Ausgangswert dargestellt.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (Krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Dimension	CA209-275	
	N ^(a)	Ereignisse (%)
Globaler Gesundheitsstatus	261	80 (30,7)
Physische Funktion	261	68 (26,1)
Rollenfunktion	261	86 (33,0)
Emotionale Funktion	261	48 (18,4)
Kognitive Funktion	261	74 (28,4)
Soziale Funktion	260	69 (26,5)
Finanzielle Schwierigkeiten	260	38 (14,6)
CA209-275: Datenschnitt September 2016		
(a) Anzahl Patienten mit Baseline-Wert		

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (Krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Dimension	CA209-275	
	N ^(a)	Ereignisse (%)
Globaler Gesundheitsstatus	261	62 (23,8)
Physische Funktion	261	49 (18,8)
Rollenfunktion	261	52 (19,9)
Emotionale Funktion	261	51 (19,5)
Kognitive Funktion	261	42 (16,1)
Soziale Funktion	260	58 (22,3)
Finanzielle Schwierigkeiten	260	43 (16,5)
CA209-275: Datenschnitt September 2016		
(a) Anzahl Patienten mit Baseline-Wert		

Die Anteile an Patienten mit Verschlechterung und Verbesserung liegen pro Skala in einem ähnlichen Rahmen. Formal lässt sich aufgrund der Einarmigkeit und fehlender Vergleichsdaten kein Nachweis eines Zusatznutzens führen.

4.3.2.3.3.4 Endpunkte gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EQ-5D-VAS – 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 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-275	<p>Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens mittels EQ-5D-VAS.</p> <p>Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 9 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 8 Wochen während der Therapie bis zur Woche 25, dann in der Woche 33 und danach alle 12 Wochen sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). <p>Die Analyse bezieht alle Patienten der Gesamtpopulation mit berichtetem Baseline-Wert ein.</p>
CA209-032	<p>Bewertung der generischen Lebensqualität anhand des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens mittels EQ-5D-VAS.</p> <p>Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt September 2016: Woche 9, 17, 25, 33, 41, 49, 61 und 73 nach der Ausgangserhebung, sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2) und den Überlebensvisiten (Survival Follow-up 1 und 2) <p>Die Analyse bezieht alle Patienten der Gesamtpopulation mit berichtetem Baseline-Wert ein.</p>
Vaughn 2009	Endpunkt nicht berichtet.
Bellmunt 2009	Endpunkt nicht berichtet.
Bellmunt 2017	Endpunkt nicht berichtet.

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.

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nivolumab						
CA209-275	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
CA209-032	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Vinflunin						
Vaughn 2009		Endpunkt nicht berichtet				
Bellmunt 2009		Endpunkt nicht berichtet				
Bellmunt 2017		Endpunkt nicht berichtet				

Da die Studien einarmig sind wird das Verzerrungspotenzial für die Studien selbst nicht bestimmt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Ein historischer Vergleich konnte mangels Vergleichsdaten nicht durchgeführt werden.

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.

Ergebnisse aus den Studien mit Nivolumab

Berücksichtigungsanteil

Der EQ-5D-VAS wurde nur in den Studien CA209-275 und CA209-032 für Nivolumab berichtet. Die Anteile der Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden, finden sich in folgender Tabelle.

Tabelle 4-78: Berücksichtigungsanteil der Patienten in der Analyse des EQ-5D-Fragebogens insgesamt nach Studie

	CA209-032	CA209-275 ^(a)	CA209-032, CA209-275

			gepoolt
Zeitpunkt	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	70/75 (93,3)	167/270 (61,9)	237/345 (68,7)
Baseline	74/75 (98,7)	261/270 (96,7)	335/345 (97,1)
Woche 3	65/71 (91,5)	-	-
Woche 5	56/64 (87,5)	-	-
Woche 7	52/59 (88,1)	-	-
Woche 9	50/56 (89,3)	144/167 (86,2)	194/223 (87,0)
Woche 11	46/53 (86,8)	-	-
Woche 13	47/51 (92,2)	-	-
Woche 17	-	97/116 (83,6)	-
Woche 19	34/44 (77,3)	-	-
Woche 25	28/37 (75,7)	75/91 (82,4)	103/128 (80,5)
Woche 33	-	59/75 (78,7)	-
Woche 37	23/28 (82,1)	-	-
Woche 41	-	52/64 (81,3)	-
Woche 49	17/22 (77,3)	31/41 (75,6)	48/63 (76,2)
Woche 61	10/13 (76,9)	5/6 (83,3)	15/19 (78,9)
Woche 73	6/7 (85,7)	1/1 (100,0)	7/8 (87,5)
Woche 85	3/4 (75,0)	-	-
Follow-up 1	8/54 (14,8)	64/144 (44,4)	72/198 (36,4)
Follow-up 2	4/23 (17,4)	37/74 (50,0)	41/97 (42,3)
Überlebens-Follow-up 1	-	20/20 (100,0)	-
Überlebens-Follow-up 2	-	3/3 (100,0)	-
n = Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt N = Anzahl der verfügbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (%) = Anteil [%] der auswertbaren Patienten			
CA209-032: Datenschnitt November 2016 CA209-275: Datenschnitt September 2016 (a) Die Berücksichtigungsanteile sind nur für die Visiten berechnet, zu denen Daten erhoben wurden.			

EQ-5D-VAS zu Baseline und Veränderung zu Baseline für die Nachverfolgungszeitpunkte

Die beobachteten Werte und die absoluten Veränderungen zu Baseline sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität EQ-5D-VAS aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

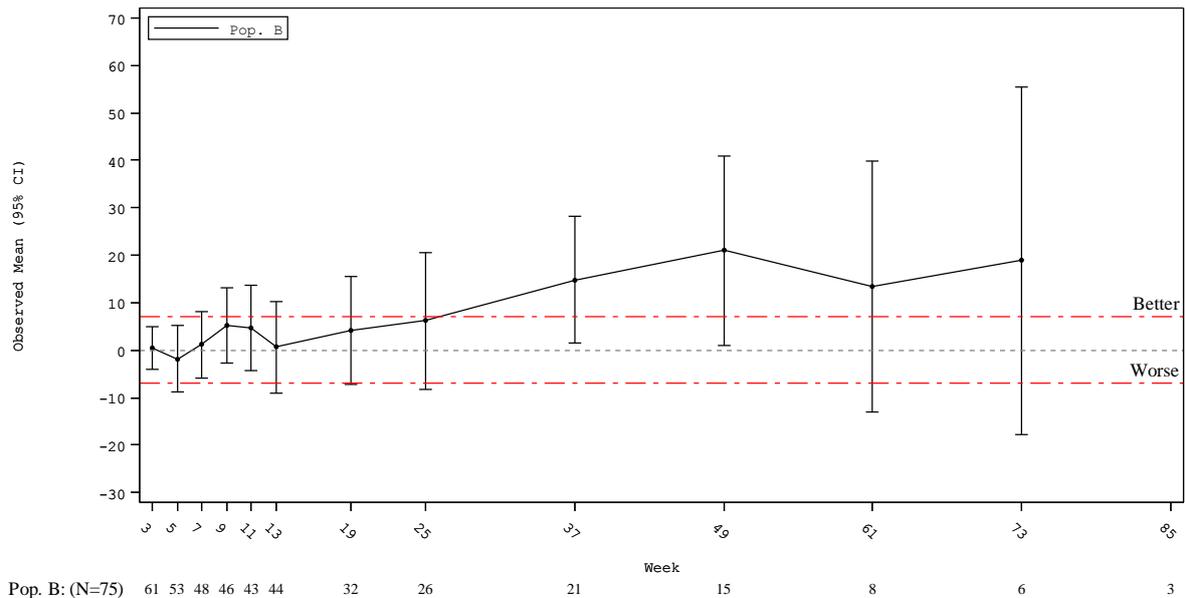
Zeitpunkt	CA209-032		CA209-275		CA209-032, CA209-275 gepoolt	
	N Mw. (StD.)	Veränderung zu Baseline, N Mw. (StD.)	N Mw. (StD.)	Veränderung zu Baseline, N Mw. (StD.)	N Mw. (StD.)	Veränderung zu Baseline, N Mw. (StD.)
Baseline		-	258 60,3 (25,9)	-	329 62,9 (26,1)	-
Woche 3	63 73,5 (23,1)	61 0,5 (17,2)	-	-	-	-
Woche 5	55 72,0 (24,6)	53 -1,8 (25,8)	-	-	-	-
Woche 7	52 75,7 (19,0)	48 1,1 (23,7)	-	-	-	-
Woche 9	50 78,1 (17,1)	46 5,3 (26,7)	143 67,5 (23,9)	136 5,1 (29,1)	193 70,3 (22,8)	182 5,2 (28,4)
Woche 11	44 78,5 (17,9)	43 4,8 (29,2)	-	-	-	-
Woche 13	47 75,1 (21,6)	44 0,6 (32,0)	-	-	-	-
Woche 17	-	-	96 72,8 (24,2)	90 5,5 (26,0)	-	-
Woche 19	34 81,4 (19,4)	32 4,1 (31,6)	-	-	-	-
Woche 25	28 81,9 (22,3)	26 6,2 (35,7)	74 77,7 (18,3)	70 10,3 (30,7)	102 78,8 (19,5)	96 9,2 (32,0)
Woche 33	-	-	58 77,0 (20,7)	53 7,2 (27,6)	-	-
Woche 37	23 87,3 (11,8)	21 14,9 (29,5)	-	-	-	-
Woche 41	-	-	52 78,0 (18,0)	48 8,3 (28,8)	-	-
Woche 49	17 88,8 (11,9)	15 21,0 (36,2)	31 76,8 (24,5)	27 11,6 (39,1)	48 81,0 (21,6)	42 14,9 (37,9)
Woche 61	10 87,1 (15,6)	8 13,4 (31,6)	5 83,8 (12,6)	5 22,8 (21,4)	15 86,0 (14,3)	13 17,0 (27,5)
Woche 73	6 90,8 (11,1)	6 18,8 (34,9)	1 80,0	1 -10,0	7 89,3 (11,0)	7 14,7 (33,7)
Woche 85	3 90,7 (9,3)	3 41,7 (42,7)	-	-	-	-
Follow-up 1	8 67,0 (14,2)	8 5,1 (25,8)	64 57,2 (25,0)	63 -9,0 (33,6)	72 58,3 (24,2)	71 -7,4 (32,9)
Follow-up 2	4 78,8 (8,5)	4 -2,8 (17,6)	35 60,5 (23,7)	33 -4,3 (33,5)	39 62,4 (23,2)	37 -4,1 (32,0)

	CA209-032		CA209-275		CA209-032, CA209-275 gepoolt	
Zeitpunkt	N Mw. (StD.)	Veränderung zu Baseline, N Mw. (StD.)	N Mw. (StD.)	Veränderung zu Baseline, N Mw. (StD.)	N Mw. (StD.)	Veränderung zu Baseline, N Mw. (StD.)
Überlebens-Follow-up 1	-	-	20 70,0 (20,4)	20 5,3 (27,8)	-	-
Überlebens-Follow-up 2	-	-	3 61,7 (10,4)	3 -2,3 (36,6)	-	-

Mw. = Mittelwert
StD. = Standardabweichung
NA = nicht berechenbar

CA209-032: Datenschnitt November 2016
CA209-275: Datenschnitt September 2016

Figure 2.2.2: EQ-5D-3L VAS mean change scores (95% CI) [Population B: CA209-032]

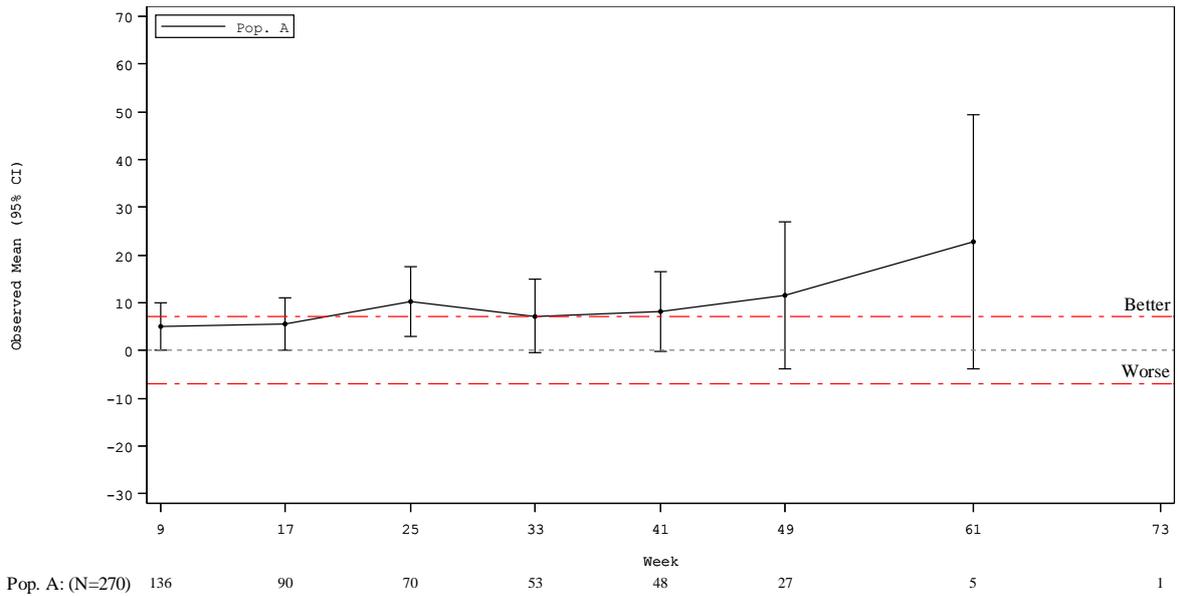


Pop. B: (N=75) 61 53 48 46 43 44 32 26 21 15 8 6 3

Scores range from 0-100, with higher scores indicating improvement health states.
MID consists of a change of 7 points or more (Pickard et al., 2007).
Only treatment arms with 5 or more patients at a timepoint were displayed on the graph.
Includes all subjects who have an assessment at baseline.
PROGRAM: \\global\av\SHARED\Projs\US\BS7546A Bladder cancer (275)\Datasets\Round 2\Analysis\Programs\BS7546A 275 Bladder AMNOG -03- Mean Timepoint and Change Plots_v0_7.sas EXECUTED: June 19, 2017 at 08:18 by alejandro.moreno-koe

Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf der mittleren Veränderung zu Baseline der Skala EQ-5D-VAS aus Studie CA209-032 mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Figure 2.2.1: EQ-5D-3L VAS mean change scores (95% CI) [Population A: CA209-275]

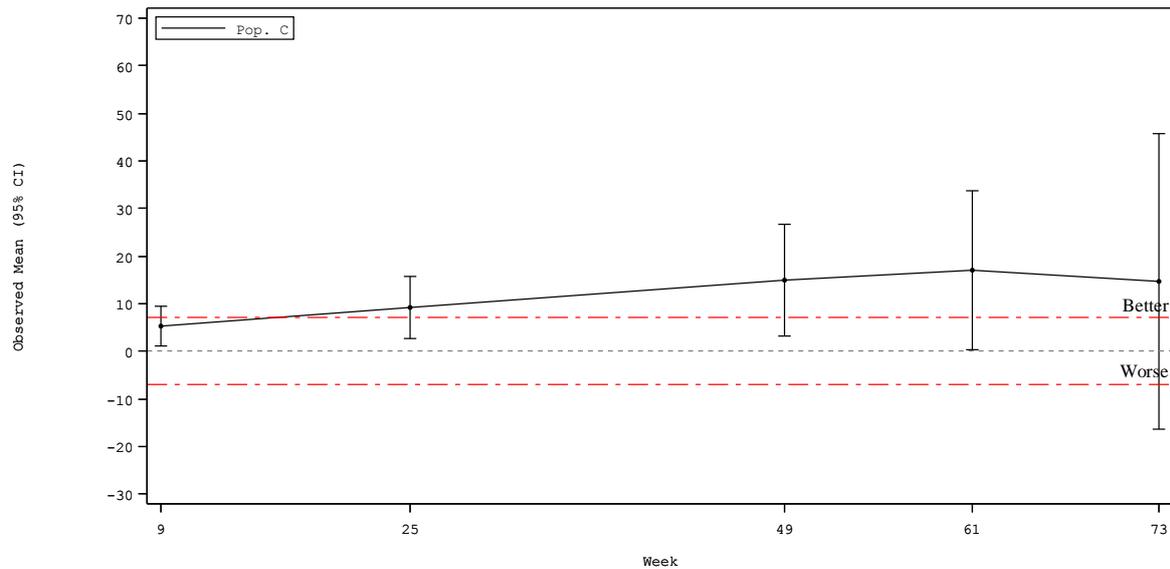


Pop. A: (N=270) 136 90 70 53 48 27 5 1

Scores range from 0-100, with higher scores indicating improvement health states.
 MID consists of a change of 7 points or more (Pickard et al., 2007).
 Only treatment arms with 5 or more patients at a timepoint were displayed on the graph.
 Includes all subjects who have an assessment at baseline.
 PROGRAM: \\global\av\SHARED\Projs\US\BS7546A Bladder cancer (275)\Datasets\Round 2\Analysis\Programs\BS7546A 275 Bladder AMNOG -03- Mean Timepoint and Change Plots_v0_7.sas EXECUTED: June 19, 2017 at 08:18 by alejandro.moreno-koe

Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf der mittleren Veränderung zu Baseline der Skala EQ-5D-VAS aus Studie CA209-275 mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Figure 2.2.3: EQ-5D-3L VAS mean change scores (95% CI) [Population C: Pooled]



Pop. C: (N=345) 182

96

42

13

7

Scores range from 0-100, with higher scores indicating improvement health states.

MID consists of a change of 7 points or more (Pickard et al., 2007).

Only treatment arms with 5 or more patients at a timepoint were displayed on the graph.

Includes all subjects who have an assessment at baseline.

PROGRAM: \\global\av\SHARED\Projs\US\BS7546A Bladder cancer (275)\Datasets\Round 2\Analysis\Programs\BS7546A 275 Bladder AMNOG -03- Mean Timepoint and Change Plots_v0_7.sas EXECUTED: June 19, 2017 at 08:18 by alejandro.moreno-koe

Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf der mittleren Veränderung zu Baseline der Skala EQ-5D-VAS aus Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

EQ-5D-VAS, Patienten mit Verschlechterung und Verbesserung der berichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zur Bewertung der Änderungen zum Ausgangswert sind in der folgenden Tabelle die Anzahl der Patienten die eine Verschlechterung bzw. Verbesserung des VAS um 7 oder mehr Punkte angeben im Vergleich zum Ausgangswert dargestellt. Als ergänzende Analyse ist die Verschlechterung und Verbesserung um 10 oder mehr Punkte im Vergleich zum Ausgangswert dargestellt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität EQ-5D-VAS, MID = 7 mm, Patienten die eine Verschlechterung angeben aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	N ^(a)	Ereignisse (%)
CA209-032	71	40 (56,3)
CA209-275	258	88 (34,1)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	329	128 (38,9)
KI = Konfidenzintervall		
CA209-032: Datenschnitt November 2016		
CA209-275: Datenschnitt September 2016		

Studie	N ^(a)	Ereignisse (%)
(a) Anzahl Patienten mit einem Baseline-Wert		

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität EQ-5D-VAS, MID = 10 mm, Patienten mit Verschlechterung aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	N ^(a)	Ereignisse (%)
CA209-032	71	39 (54,9)
CA209-275	258	84 (32,6)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	329	108 (32,5)
KI = Konfidenzintervall		
CA209-032: Datenschnitt November 2016 CA209-275: Datenschnitt September 2016		
(a) Anzahl Patienten mit einem Baseline-Wert		

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität EQ-5D-VAS, MID=7 mm, Patienten mit Verbesserung aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	N ^(a)	Ereignisse (%)
CA209-032	71	27 (38,0)
CA209-275	258	83 (32,2)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	329	110 (33,4)
KI = Konfidenzintervall		
CA209-032: Datenschnitt November 2016 CA209-275: Datenschnitt September 2016		
(a) Anzahl Patienten mit einem Baseline-Wert		

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität EQ-5D-VAS, MID=10 mm, Patienten mit Verbesserung aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	N ^(a)	Ereignisse (%)
CA209-032	71	25 (35,2)
CA209-275	258	79 (30,6)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	329	104 (31,6)
KI = Konfidenzintervall		
CA209-032: Datenschnitt November 2016 CA209-275: Datenschnitt September 2016		
(a) Anzahl Patienten mit einem Baseline-Wert		

Die Anteile der von Patienten angegebenen Verschlechterung und Verbesserung liegen pro Dimension in einem ähnlichen Rahmen. Zu berücksichtigen ist dabei, dass derselbe Patient eine Verbesserung und Verschlechterung oberhalb der MID angeben kann. Die Verlaufskurven über die Zeit zeigen für die mittlere Änderung zum Ausgangswert eine Verbesserung des EQ-5D-VAS für die Population. Insgesamt deuten die Zeitverläufe darauf hin, dass die Lebensqualität im Mittel zumindest nicht abnimmt. Formal lässt sich aufgrund der Einarmigkeit und fehlender Vergleichsdaten kein Nachweis eines Zusatznutzens führen.

4.3.2.3.3.5 Endpunkte Verträglichkeit – 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 4-84: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-275	<p>Es werden die Inzidenzen zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jegliches UE <p>Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation, und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <p>Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> zum Tod führte lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). <p>Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.</p> <p>Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.</p> <p>Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, einschließlich solcher, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-</p>

	<p>Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.</p> <p>SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <p>Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.</p> <p>Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 19.0.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der zugeordneten Behandlung erhielten.</p> <p>Die Hauptanalyse umfasst die UE bis 30 Tage nach Ende der Behandlung.</p> <p>Die Ergänzende Analyse umfasst für die drei UE-Kategorien jegliches UE, UE Grad 3-4, schwerwiegende UE die UE bis 100 Tage nach Behandlungsende sowie für Therapieabbruch wegen UE die UE bis 30 Tage nach Behandlungsende. Die ergänzende Analyse erfolgt ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.</p> <p>Dazu wurde die ergänzende Analyse zusätzlich um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind.</p> <p>Folgende Preferred Terms (PT; bevorzugte Begriffe: freie deutsche Übersetzung) aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die eine Progression des Urothelkarzinoms darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt. Folgende PTs wurden berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CANCER PAIN (Tumorschmerz) (Krebsschmerzen) • MALIGNANT ASCITES (maligner Aszites) • MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION (Progression eines malignen Neoplasmas) • METASTASES TO BONE (Knochenmetastasen) • METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM (Metastasen im Zentralnervensystem) • METASTASES TO LIVER (Lebermetastasen) • METASTASES TO LUNG (Lungenmetastasen) • METASTASIS (Metastase) • PELVIS AND URETER METASTATIC (Becken und Ureter Metastasen) • TRANSITIONAL CELL CANCER OF RENAL PELVIS AND URETER METASTATIC (Urothelkarzinom) • TRANSITIONAL CELL CARCINOMA (Übergangszellkarzinom) • TUMOUR ASSOCIATED FEVER (tumorbedingtes Fieber) • TUMOUR HAEMORRHAGE (Tumorblutung) • TUMOUR PAIN (Tumorschmerz)
CA209-032	<p>Es werden die Inzidenzen zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches UE <p>Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation, und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) <p>Bei den UE mit Grad 3-4 ist zu beachten, dass für die Patienten generell das Ereignis mit dem</p>

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 (BMS) 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, einschließlich 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 (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.

SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS 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 18.1. Für die Darstellung der Studie im Dossier und die gepoolte Analyse wurden die Daten mit der Version 19.0 rekodiert.

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

Die **Hauptanalyse** umfasst die UE bis 30 Tage nach Ende der Behandlung.

Die **Ergänzende Analyse** umfasst für die drei UE-Kategorien jegliches UE, UE Grad 3-4, schwerwiegende UE die UE bis 100 Tage nach Behandlungsende sowie für Therapieabbruch wegen UE die UE bis 30 Tage nach Behandlungsende. Die ergänzende Analyse erfolgt ohne

	<p>Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.</p> <p>Dazu wurde die ergänzende Analyse zusätzlich um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind.</p> <p>Folgende Preferred Terms (PT; bevorzugte Begriffe: freie deutsche Übersetzung) aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die eine Progression des Urothelkarzinoms darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt. Folgende PTs wurden berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CANCER PAIN (Tumorschmerz) (Krebsschmerzen) • MALIGNANT ASCITES (maligner Aszites) • MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION (Progression eines malignen Neoplasmas) • METASTASES TO BONE (Knochenmetastasen) • METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM (Metastasen im Zentralnervensystem) • METASTASES TO LIVER (Lebermetastasen) • METASTASES TO LUNG (Lungenmetastasen) • METASTASIS (Metastase) • PELVIS AND URETER METASTATIC (Becken und Ureter Metastasen) • TRANSITIONAL CELL CANCER OF RENAL PELVIS AND URETER METASTATIC (Urothelkarzinom) • TRANSITIONAL CELL CARCINOMA (Übergangszellkarzinom) • TUMOUR ASSOCIATED FEVER (tumorbedingtes Fieber) • TUMOUR HAEMORRHAGE (Tumorblutung) • TUMOUR PAIN (Tumorschmerz)
Vaughn 2009	<p>Es werden die Inzidenzen zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) und einzelne UE mit Grad 3 bis 4: Anämie, febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie • Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation • UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation und Abbruch wegen einzelner UE: febrile Neutropenie, schwere Neutropenie/Leukopenie <p>Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 2.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.</p> <p>Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA, die Version ist unbekannt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der zugeordneten Behandlung erhielten.</p>
Bellmunt 2009	<p>Es werden die Inzidenzen zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der zugeordneten Behandlung erhielten.</p>
Bellmunt 2017	<p>Es werden die Inzidenzen zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation

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

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.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nivolumab						
CA209-032	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
CA209-275	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Vinflunin						
Vaughn 2009	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Bellmunt 2009	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Bellmunt 2017	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend

Da nur jeweils ein Studienarm berücksichtigt wird, kann kein Verzerrungspotenzial für die Studien selbst bestimmt werden. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Damit wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für den historischen Vergleich als hoch eingestuft.

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.

4.3.2.3.3.5.1 Ergebnisse aus den Studien mit Nivolumab

Im Folgenden wird die Hauptanalyse der Verträglichkeit bis 30 Tage nach Behandlungsende dargestellt.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende, Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

	CA209-032 (N=75)	CA209-275 (N=270)	CA209-032, CA209-275 gepoolt (N=345)
Endpunkt	Ereignisse (%)	Ereignisse (%)	Ereignisse (%)
Jegliches UE	75 (100,0)	267 (98,9)	342 (99,1)
UE Grad 3-4	50 (66,7)	162 (60,0)	212 (61,4)
UE Grad ≥ 3	50 (66,7)	172 (63,7)	222 (64,3)
schwerwiegende UE	36 (48,0)	151 (55,9)	187 (54,2)
Therapieabbruch wegen UE	7 (9,3)	62 (23,0)	69 (20,0)
UE = Unerwünschte Ereignisse			
CA209-032: Datenschnitt November 2016			
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

In einer weiteren Analyse werden die unerwünschten Ereignisse bis 100 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung dargestellt.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse bis 100 Tage nach Behandlungsende, Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

	CA209-032 (N=75)	CA209-275 (N=270)	CA209-032, CA209-275 gepoolt (N=345)
Endpunkt	Ereignisse (%)	Ereignisse (%)	Ereignisse (%)
Jegliches UE	75 (100,0)	263 (97,4)	338 (98,0)
UE Grad 3-4	49 (65,3)	167 (61,9)	216 (62,6)
UE Grad ≥ 3	49 (65,3)	173 (64,1)	222 (64,3)
schwerwiegende UE	34 (45,3)	147 (54,4)	181 (52,5)
Therapieabbruch wegen UE ^(a)	6 (8,0)	48 (17,8)	54 (15,7)
UE = Unerwünschte Ereignisse			
CA209-032: Datenschnitt November 2016			
CA209-275: Datenschnitt September 2016			
(a): Werte für unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende			

Eine weitere, ergänzende Analyse setzt sich mit unerwünschten Ereignissen bis 30 Tage nach Behandlungsende auseinander, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen (Nebenwirkungen). Hierbei zeigt sich, dass ein großer Anteil der UE vom Grad 3-4 und der SUE in keinem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation steht.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, bis 30 Tage nach Behandlungsende aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

	CA209-032 (N=75)	CA209-275 (N=270)	CA209-032, CA209-275 gepoolt (N=345)
Endpunkt	Ereignisse (%)	Ereignisse (%)	Ereignisse (%)
Jegliche NW	62 (82,7)	178 (65,9)	240 (69,6)
NW Grad 3-4	21 (28,0)	55 (20,4)	76 (22,0)
NW Grad ≥ 3	21 (28,0)	56 (20,7)	77 (22,3)
schwerwiegende NW	9 (12,0)	26 (9,6)	35 (10,1)
Therapieabbruch wegen NW	3 (4,0)	17 (6,3)	20 (5,8)
NW = Arzneimittelnebenwirkung			
CA209-032: Datenschnitt November 2016			
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Die UE vom CTCAE Grad 3-4 nach Preferred Term / System Organ Class mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ der Studien CA209-032 und CA209-275 sind in den folgenden Tabellen pro Studie dargestellt.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 nach Preferred Term/System Organ Class mit Häufigkeit $\geq 5\%$ aus der Studie CA209-032 mit Nivolumab, Datenschnitt November 2016 – weitere Untersuchungen

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 (N=75)
Anzahl Patienten mit Event	32 (42,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (12,0)
Fatigue	4 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (13,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (12,0)
Dyspnoe	5 (6,7)
Untersuchungen	15 (20,0)
Lipase erhöht	5 (6,7)
Amylase erhöht	4 (5,3)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (13,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (9,3)
Hyperglykämie	4 (5,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (13,3)
Hämaturie	4 (5,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (9,3)
Anämie	7 (9,3)

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 nach Preferred Term/System Organ Class mit Häufigkeit $\geq 5\%$ aus der Studie CA209-275, mit Nivolumab, Datenschnitt September 2016 – weitere Untersuchungen

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 (N=270)
Anzahl Patienten mit Event	110 (40,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	39 (14,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (14,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (7,4)
Untersuchungen	35 (13,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	52 (19,3)
Harnwegsinfektion	19 (7,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	29 (10,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (7,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	29 (10,7)
Anämie	21 (7,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	21 (7,8)
Progression eines malignen Neoplasmas	15 (5,6)

4.3.2.3.3.5.2 Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie und historischer Vergleich

Für Nivolumab wurden zwei Studien für den historischen Vergleich identifiziert, für Vinflunin zwei Studien für die Hauptanalyse (Vaughn 2009 und Bellmunt 2017) und eine Studie für eine Sensitivitätsanalyse (Bellmunt 2009). Die Referenzen finden sich in der folgenden Tabelle.

Für die Studie Vaughn 2009 liegen dabei zwei Quellen vor, zum einen die Vollpublikation, referenziert als Vaughn 2009, zum anderen die im EUCTR hinterlegte Synopse des CSR im Folgenden referenziert als NCT00101608 (EUCTR).

Zur Bewertung des historischen Vergleichs bezüglich der unerwünschten Ereignisse lagen für die zVT nur Inzidenzraten für die UE-Kategorien und einzelnen UE vor. Für die Bewertung der Inzidenzraten und für die Interpretation der Inzidenzeffektmaße ist dabei zu untersuchen, ob sich die Beobachtungszeiten der UE relevant unterscheiden. Da die Beobachtungszeiten in den Publikationen zur zVT nicht berichtet sind, wurde das jeweilige mediane PFS als

Approximation für die Beobachtungszeit herangezogen. Es wird dabei davon ausgegangen, dass mit Progression die Nachbeobachtung der UE entweder direkt oder mit einem Zeitfenster von +30 Tagen beendet wurde. In der folgenden Tabelle sind die medianen PFS der Studien dargestellt.

Tabelle 4-91: Beobachtungszeiten der unerwünschten Ereignisse aus den Studien zu Nivolumab und der zVT - weitere Untersuchungen

Studie	Medianes PFS [95% KI] als Approximation für die Beobachtungszeit
Nivolumab	
CA209-275	2,6 [1,9; 5,3]
CA209-032	2,0 [1,9; 2,6]
Vinflunin	
Vaughn 2009	2,8 [2,6; 3,8]
Bellmunt 2009	3,0 [2,1; 4,0]
Bellmunt 2017	1,8 [NA; NA]
PFS = progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berichtet	
CA209-032: Datenschnitt November 2016 CA209-275: Datenschnitt September 2016 Vaughn 2009: Datenschnitt des CSR	

In allen Studien lag das mediane PFS im Bereich von 1,8 bis 3,0 Monaten und unterschieden sich damit nicht relevant. Damit ist eine hinreichende Ähnlichkeit der Beobachtungszeiten für die UE gegeben, so dass Ergebnisse mit dramatischem Ausmaß durch etwaige Abweichungen nicht in Frage gestellt werden müssen.

Die für Nivolumab berichteten Behandlungsdauern lagen im Median bei 3,3 Monaten (95% KI [2,3; 3,5]) in der Studie CA209-275 und 3,7 Monaten (95% KI [2,7; 5,6]). Gepoolt über die Nivolumab Studien lag die mediane Behandlungsdauer bei 3,3 Monaten (95% [2,8; 3,7]). Für die Studie Vaughn 2009 sind keine medianen Behandlungsdauern berichtet. Für die Studie Bellmunt 2009 ist eine mittlere Behandlungsdauer für den Studienarm Vinflunin+BSC von 9,5 Wochen (etwa 2,2 Monate) berichtet. Für die Studie Bellmunt 2017 wurde eine mediane Behandlungszeit von 2,8 Monaten berichtet. Diese Zeit ist kürzer als die für Nivolumab berichteten Dauern, so dass die Ergebnisse zu den berichteten UE zu Ungunsten von Nivolumab verzerrt sind.

Im historischen Vergleich werden alle UE-Kategorien und Einzel-UE dargestellt, für die Daten aus beiden Studien vorliegen. Diese sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

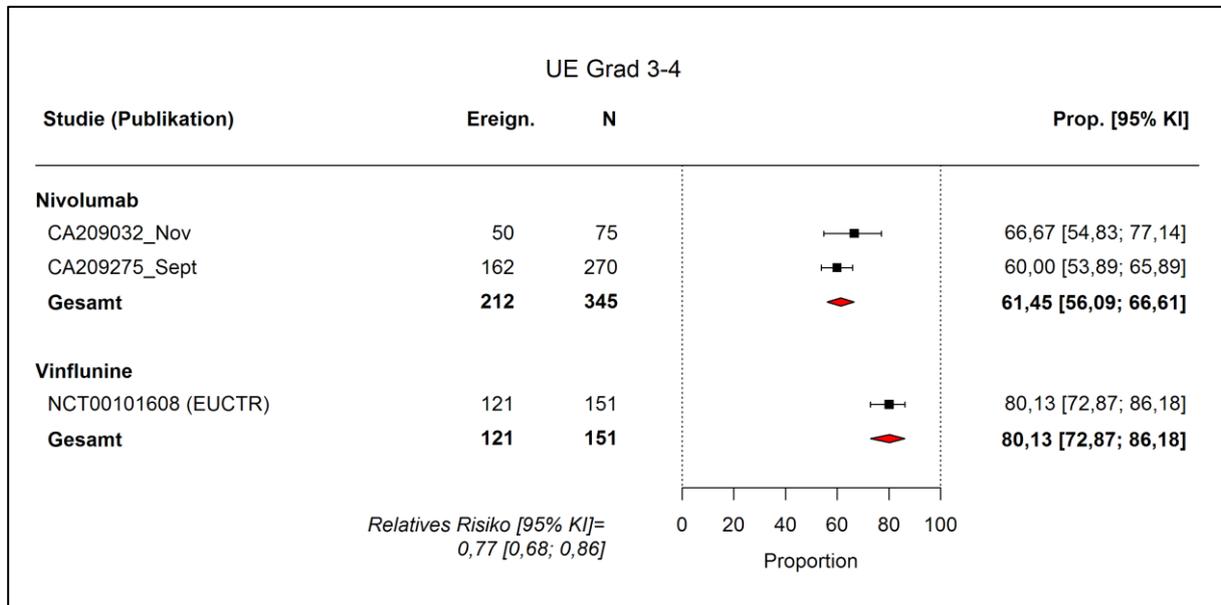
Tabelle 4-92: Liste der im historischen Vergleich dargestellten UE-Kategorien und Einzel-UE – weitere Untersuchungen

UE Kategorien	Nivolumab		Vinflunin	
	CA209-275	CA209-032	Vaughn 2009	Bellmunt 2017
UE mit CTCAE Grad 3-4	Ja	Ja	Ja	Nein
Schwerwiegende UE	Ja	Ja	Ja	Nein
Therapieabbruch wegen UE	Ja	Ja	Ja	Ja
Einzel-UE mit CTCAE Grad 3-4				
Anämie	Ja	Ja	Ja	Nein
Febrile Neutropenie	Ja	Ja	Ja	Nein
Leukopenie	Ja	Ja	Ja	Nein
Neutropenie	Ja	Ja	Ja	Nein
Thrombozytopenie	Ja	Ja	Ja	Nein
Therapieabbruch wegen febriler Neutropenie	Ja	Ja	Ja	Nein
Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie	Ja	Ja	Ja	Nein

Im Folgenden ist der historische Vergleich von Nivolumab gegenüber der zVT Vinflunin dargestellt.

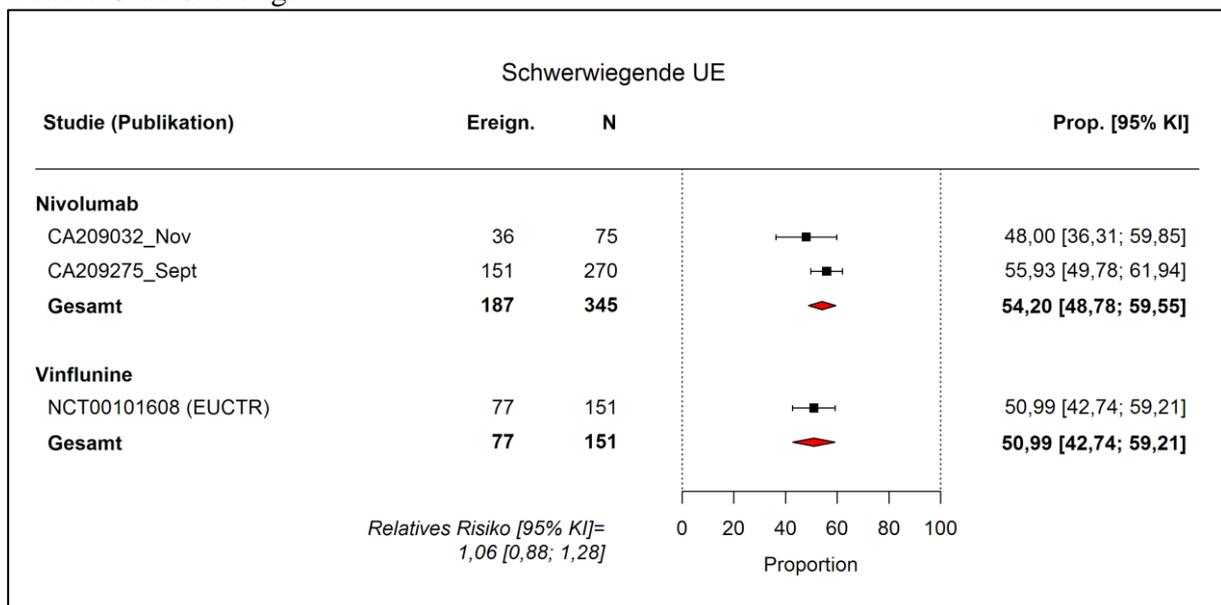
4.3.2.3.3.5.2.1 UE-Kategorien

Tabelle 4-93: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 und 4 – weitere Untersuchungen



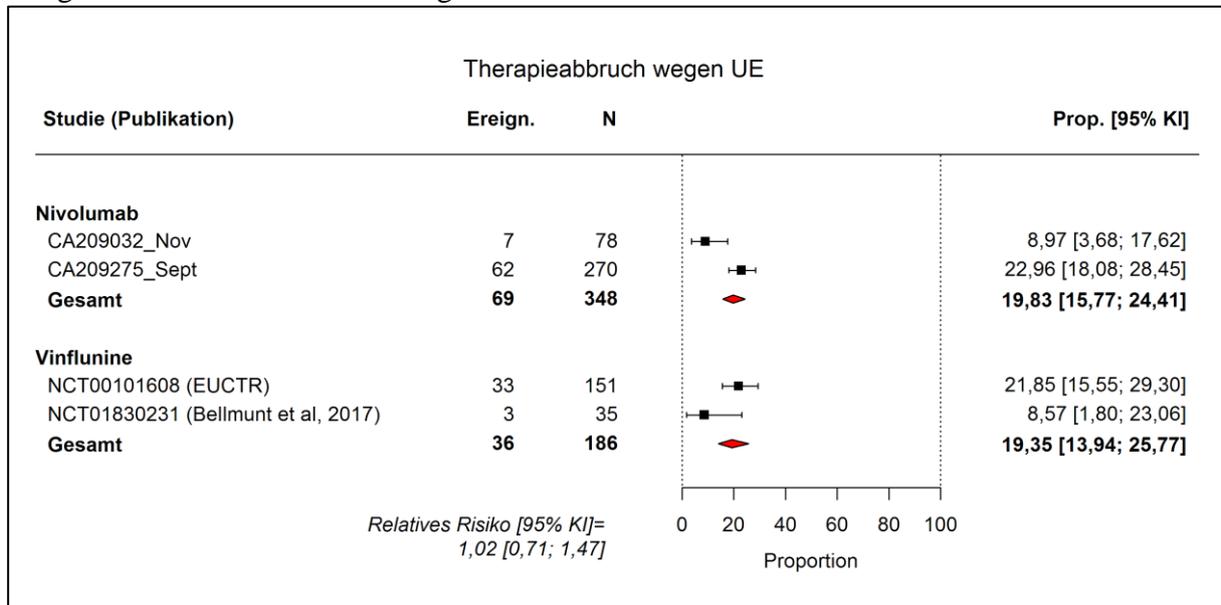
Der Anteil Patienten mit mindestens einem UE vom Grad 3 und 4 war mit 61% für Nivolumab signifikant besser als für Vinflunin mit einer Rate von 80% (RR = 0,77, 95% KI [0,68; 0,86]).

Tabelle 4-94: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen



Der Anteil Patienten mit mindestens einem SUE war mit 54% für Nivolumab nicht signifikant unterschiedlich von Vinflunin mit einem Anteil von 51% (RR = 1,06, 95% KI [0,88; 1,28]).

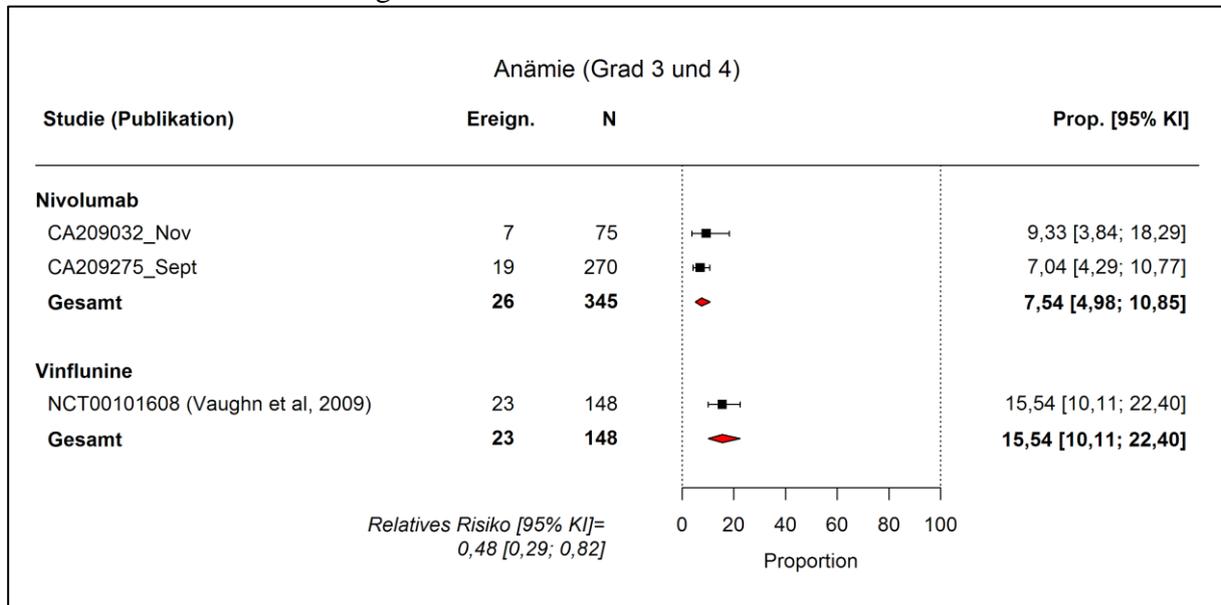
Tabelle 4-95: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen



Der Anteil Patienten mit Therapieabbruch wegen UE war mit 20% für Nivolumab nicht signifikant unterschiedlich von der Rate für Vinflunin mit einem Anteil von 19% (RR = 1,02, 95% KI [0,71; 1,47]).

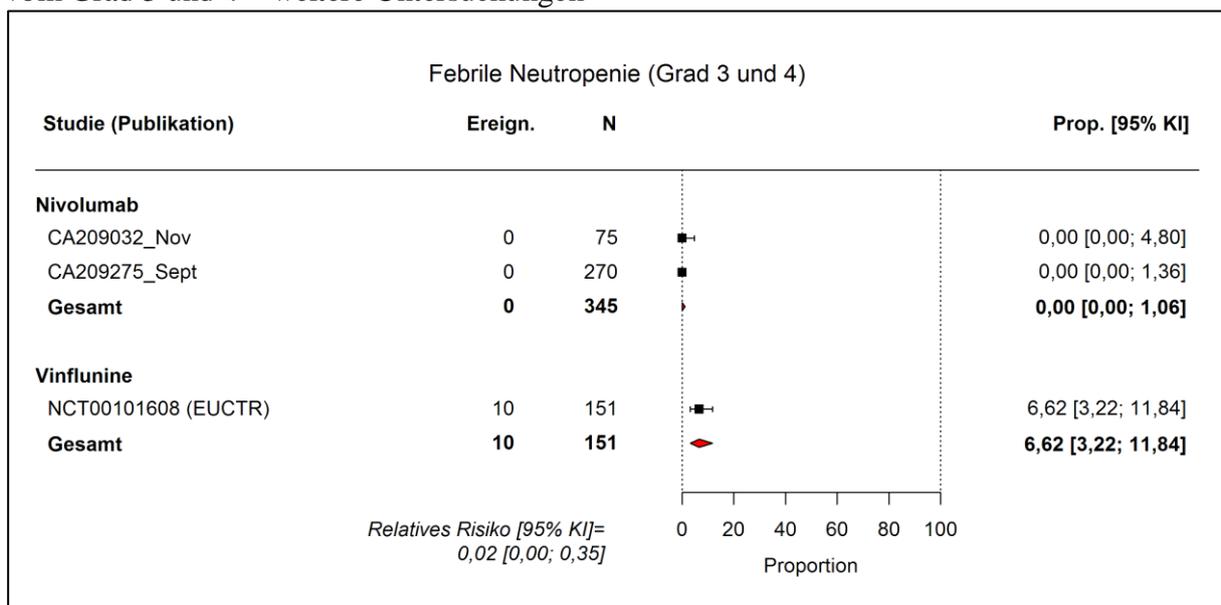
4.3.2.3.3.5.2.2 Einzel-UE

Tabelle 4-96: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Anämie vom Grad 3 und 4 – weitere Untersuchungen



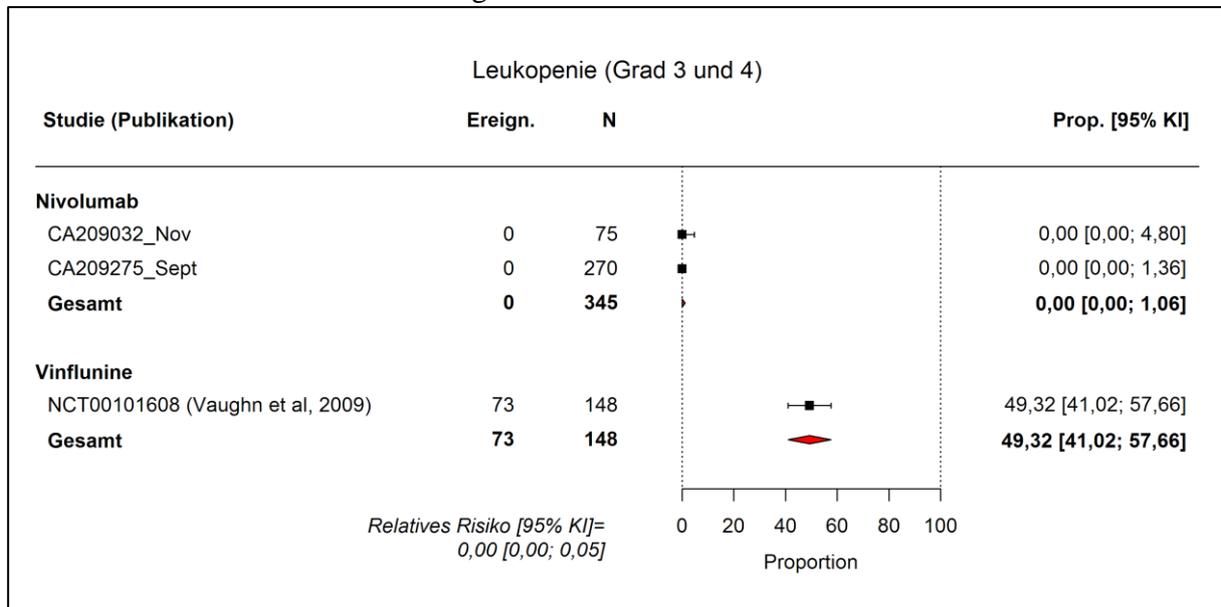
Der Anteil Patienten mit Anämie vom Grad 3 und 4 war mit 8% für Nivolumab signifikant unter der Rate für Vinflunin mit einer Rate von 16% (RR = 0,48, 95% KI [0,29; 0,82]).

Tabelle 4-97: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Febrile Neutropenie vom Grad 3 und 4 – weitere Untersuchungen



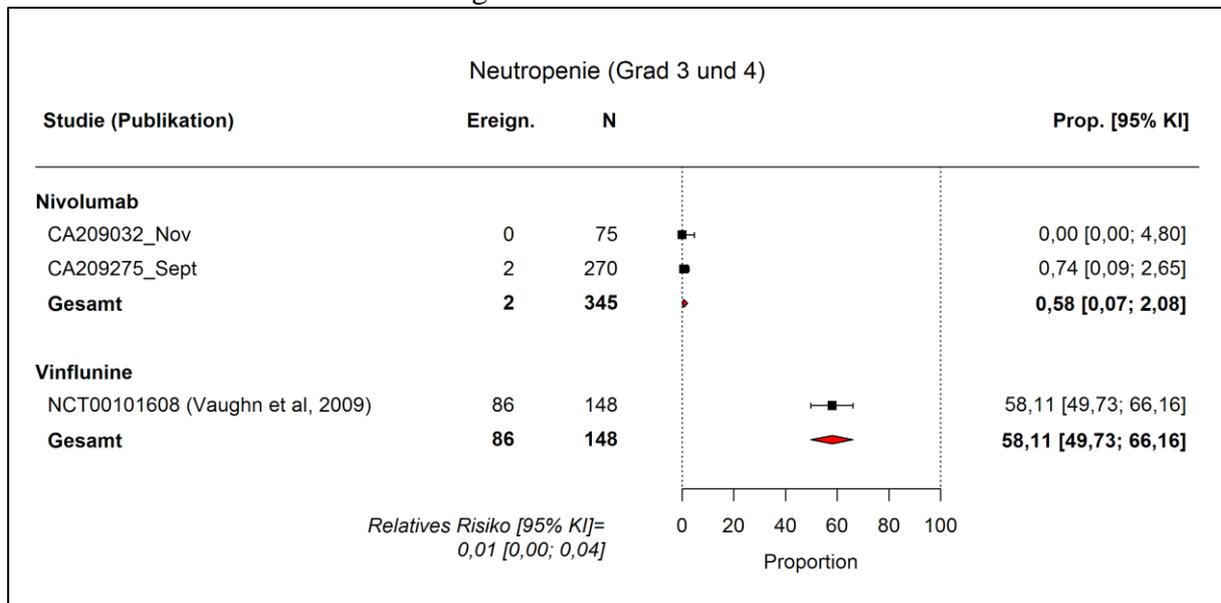
Der Anteil Patienten mit febriler Neutropenie vom Grad 3 und 4 war mit 0% für Nivolumab signifikant unter der Rate für Vinflunin von 7% (RR = 0,02, 95% KI [0,00; 0,35]).

Tabelle 4-98: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Leukopenie vom Grad 3 und 4 – weitere Untersuchungen



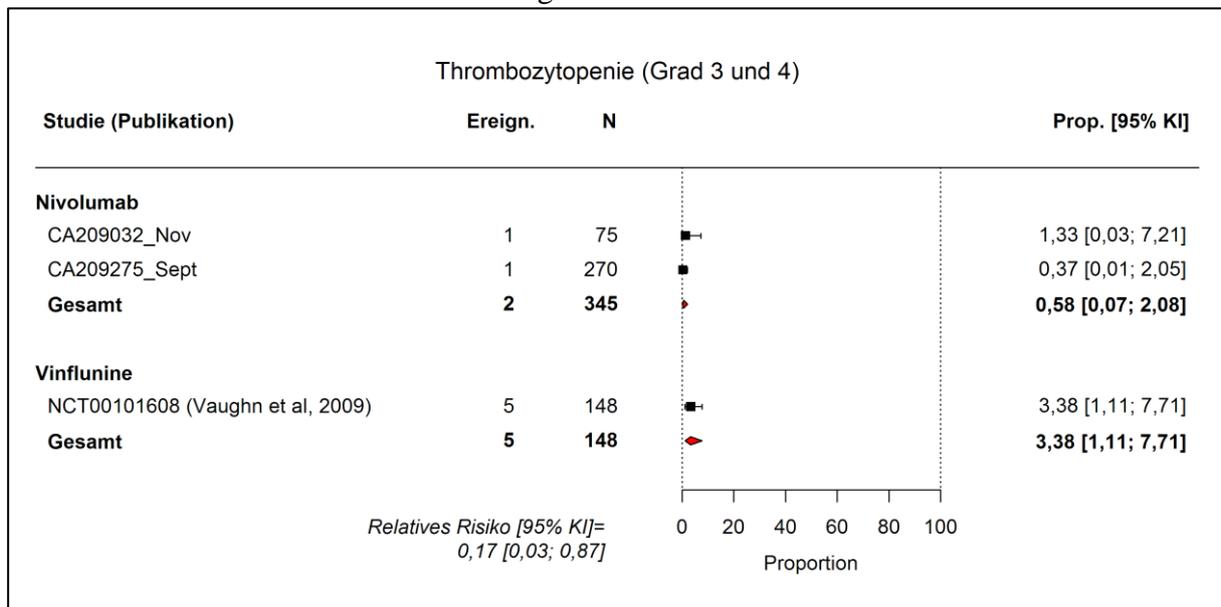
Der Anteil Patienten mit Leukopenie vom Grad 3 und 4 war mit 0% für Nivolumab signifikant unter der Rate für Vinflunin mit 49% (RR = 0,00, 95% KI [0,00; 0,05]).

Tabelle 4-99: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Neutropenie vom Grad 3 und 4 – weitere Untersuchungen



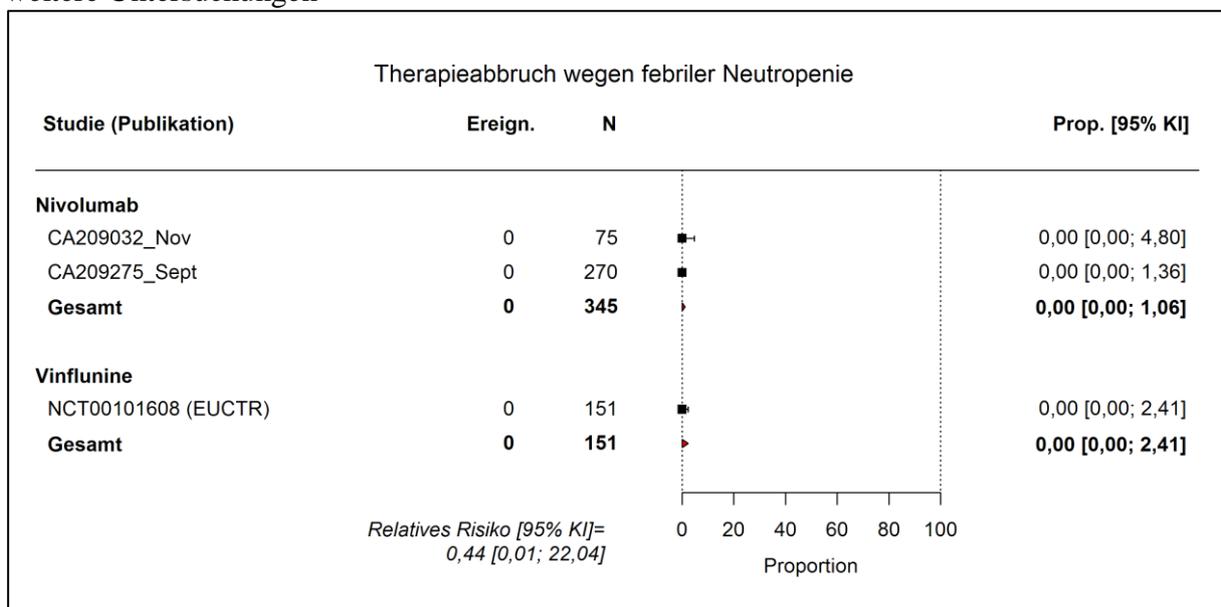
Der Anteil Patienten mit Neutropenie vom Grad 3 und 4 war mit 1% für Nivolumab signifikant unter der Rate für Vinflunin mit 58% (RR = 0,01, 95% KI [0,00; 0,04]).

Tabelle 4-100: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Thrombozytopenie vom Grad 3 und 4 – weitere Untersuchungen



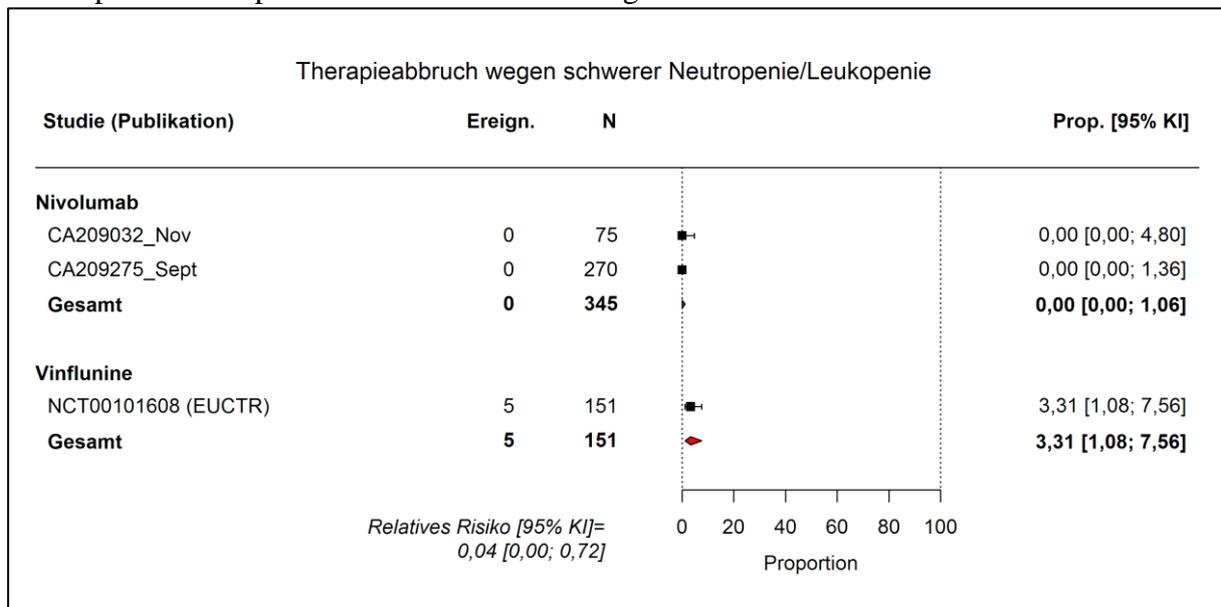
Der Anteil Patienten mit Thrombozytopenie vom Grad 3 und 4 war mit 1% für Nivolumab signifikant unter der Rate für Vinflunin von 3% (RR = 0,17, 95% KI [0,03; 0,87]).

Tabelle 4-101: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen febriler Neutropenie – weitere Untersuchungen



Der Anteil Patienten mit Therapieabbruch wegen febriler Neutropenie war mit 0% für Nivolumab nicht signifikant unterschiedlich von der Rate für Vinflunin von 0% (RR = 0,44, 95% KI [0,01; 22,04]).

Tabelle 4-102: Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Vinflunin und historischer Vergleich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie – weitere Untersuchungen



Der Anteil Patienten mit Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie war mit 0% für Nivolumab signifikant unter der Rate für Vinflunin mit 3% (RR = 0,04, 95% KI [0,00; 0,72]).

Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalyse: Vergleich mit der Studie Bellmunt 2009

Als Sensitivitätsanalyse wurde die Studie Bellmunt 2009 für die zVT Vinflunin herangezogen, in der die Verteilung der Patienten nach ECOG PS zu Baseline deutlich von der in den Nivolumab-Studien abwich. In der einzigen in der Studie Bellmunt 2009 berichteten UE-Kategorie Abbruch wegen UE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und Vinflunin. Die Abbruchrate wegen UE lag in der Studie Bellmunt 2009 bei 21% (86 von 404 Patienten, (8)), für die Nivolumab-Studien bei 20% (69 von 348 Patienten), das RR lag bei 0,93 (95% KI [0,70; 1,23]).

4.3.2.3.3.6 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.**

Subgruppenanalysen werden im Folgenden für die Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt. Es werden keine Subgruppenanalysen für ergänzend dargestellte Endpunkte sowie Zusatzanalysen durchgeführt.

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Alle Trennpunkte waren a priori festgelegt.

4.3.2.3.3.6.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

Zunächst werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) dargestellt.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)	Median [95%-KI]
Gesamtüberleben (Monate); Alter - Gruppierung 1				
CA209-032	< 65 Jahre	36	22 (61,1%)	8,67 [4,76; NA]
	≥ 65 - < 75 Jahre	30	19 (63,3%)	11,47 [6,51; NA]
	≥ 75 Jahre	9	4 (44,4%)	NA [2,37; NA]
CA209-275	< 65 Jahre	122	70 (57,4%)	7,85 [5,72; 11,43]
	≥ 65 - < 75 Jahre	110	66 (60,0%)	6,47 [4,70; 11,30]
	≥ 75 Jahre	38	18 (47,4%)	NA [7,13; NA]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 65 Jahre	158	92 (58,2%)	8,08 [5,82; 11,43]
	≥ 65 - < 75 Jahre	140	85 (60,7%)	8,54 [5,68; 12,94]
	≥ 75 Jahre	47	22 (46,8%)	NA [7,23; NA]
Gesamtüberleben (Monate); Alter - Gruppierung 2				
CA209-032	< 65 Jahre	36	22 (61,1%)	8,67 [4,76; NA]
	≥ 65 Jahre	39	23 (59,0%)	13,04 [6,93; NA]
CA209-275	< 65 Jahre	122	70 (57,4%)	7,85 [5,72; 11,43]
	≥ 65 Jahre	148	84 (56,8%)	8,74 [5,85; 12,94]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 65 Jahre	158	92 (58,2%)	8,08 [5,82; 11,43]
	≥ 65 Jahre	187	107 (57,2%)	9,72 [6,74; 13,04]
Gesamtüberleben (Monate); Region				
CA209-032	USA	56	28 (50,0%)	16,16 [8,54; NA]
	Rest der Welt	19	17 (89,5%)	7,03 [3,81; 9,89]
CA209-275	USA	106	65 (61,3%)	8,57 [4,76; 11,30]
	Japan	23	8 (34,8%)	NA [7,23; NA]
	Rest der Welt	141	81 (57,4%)	7,00 [5,72; 11,63]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	USA	162	93 (57,4%)	9,72 [7,03; 13,04]
	Japan	23	8 (34,8%)	NA [7,23; NA]
	Rest der Welt	160	98 (61,2%)	7,03 [5,85; 9,89]
Gesamtüberleben (Monate); Geschlecht				
CA209-032	Männlich	53	28 (52,8%)	16,16 [7,26; NA]
	Weiblich	22	17 (77,3%)	7,82 [3,12; 9,72]
CA209-275	Männlich	211	122 (57,8%)	7,85 [5,85; 11,27]
	Weiblich	59	32 (54,2%)	9,99 [4,40; NA]
CA209-032, CA209-275	Männlich	264	150 (56,8%)	8,74 [6,93; 12,94]

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)	Median [95%-KI]
gepoolt	Weiblich	81	49 (60,5%)	9,03 [5,39; 11,30]
Gesamtüberleben (Monate); Ethnie				
CA209-032	weiß	69	42 (60,9%)	9,89 [7,03; 26,71]
	afroamerikanisch	4	3 (75,0%)	9,28 [1,45; NA]
	asiatisch	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
	andere	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
CA209-275	weiß	231	137 (59,3%)	7,62 [5,72; 10,38]
	afroamerikanisch	2	1 (50,0%)	11,30 [NA; NA]
	asiatisch	30	12 (40,0%)	NA [6,57; NA]
	andere	3	2 (66,7%)	2,37 [2,30; NA]
	nicht berichtet	4	2 (50,0%)	NA [2,23; NA]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	weiß	300	179 (59,7%)	8,57 [6,47; 10,38]
	afroamerikanisch	6	4 (66,7%)	11,30 [1,45; NA]
	asiatisch	31	12 (38,7%)	NA [7,23; NA]
	andere	4	2 (50,0%)	NA [2,30; NA]
	nicht berichtet	4	2 (50,0%)	NA [2,23; NA]
Gesamtüberleben (Monate); Baseline ECOG PS				
CA209-032	0	40	22 (55,0%)	13,11 [8,54; NA]
	1	35	23 (65,7%)	8,05 [4,76; 16,16]
CA209-275	0	145	66 (45,5%)	NA [9,63; NA]
	1	124	87 (70,2%)	4,60 [3,29; 6,31]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	185	88 (47,6%)	14,82 [9,99; NA]
	1	159	110 (69,2%)	5,03 [3,81; 7,13]
Gesamtüberleben (Monate); Lebermetastasen bei Baseline				
CA209-032	Ja	20	17 (85,0%)	2,69 [1,84; 7,03]
	Nein	55	28 (50,9%)	26,71 [9,72; NA]
CA209-275	Ja	77	57 (74,0%)	3,12 [2,63; 5,19]
	Nein	193	97 (50,3%)	11,27 [8,08; NA]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	97	74 (76,3%)	3,12 [2,56; 4,93]
	Nein	248	125 (50,4%)	13,04 [9,63; NA]
Gesamtüberleben (Monate); Viszeralmetastasen bei Baseline				
CA209-032	Ja	62	41 (66,1%)	8,18 [5,85; 14,16]
	Nein	13	4 (30,8%)	NA [13,11; NA]
CA209-275	Ja	224	139 (62,1%)	6,74 [5,26; 9,49]
	Nein	46	15 (32,6%)	NA [NA; NA]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	286	180 (62,9%)	7,23 [5,78; 9,49]
	Nein	59	19 (32,2%)	NA [16,16; NA]
Gesamtüberleben (Monate); Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline				
CA209-032	Ja	12	4 (33,3%)	NA [9,03; NA]
	Nein	63	41 (65,1%)	8,54 [6,51; 14,16]
CA209-275	Ja	46	15 (32,6%)	NA [NA; NA]
	Nein	224	139 (62,1%)	6,74 [5,26; 9,49]

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)	Median [95%-KI]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	58	19 (32,8%)	NA [16,16; NA]
	Nein	287	180 (62,7%)	7,23 [5,85; 9,49]
Gesamtüberleben (Monate); Baseline Hämoglobin				
CA209-032	< 10 G/DL	11	9 (81,8%)	5,85 [0,95; 26,71]
	≥ 10 G/DL	64	36 (56,2%)	13,04 [7,59; NA]
CA209-275	< 10 G/DL	48	36 (75,0%)	4,17 [2,63; 5,78]
	≥ 10 G/DL	222	118 (53,2%)	9,99 [7,03; NA]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 10 G/DL	59	45 (76,3%)	4,37 [2,83; 5,85]
	≥ 10 G/DL	286	154 (53,8%)	10,87 [8,08; 14,16]
Gesamtüberleben (Monate); Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand				
CA209-032	0	11	4 (36,4)	NA [7,26; NA]
	1	36	21 (58,3)	13,11 [8,05; NA]
	2	16	12 (75,0)	5,95 [2,00; 9,89]
	≥ 3	12	8 (66,7)	6,18 [2,37; NA]
CA209-275	0	77	45 (58,4%)	8,57 [4,63; NA]
	1	114	60 (52,6%)	9,76 [5,68; NA]
	2	57	35 (61,4%)	9,00 [4,96; 12,94]
	≥ 3	22	14 (63,6%)	7,16 [4,30; NA]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	88	49 (55,7)	10,18 [5,72; NA]
	1	150	81 (54,0)	10,38 [7,13; 14,82]
	2	73	47 (64,4)	7,03 [4,96; 11,27]
	≥ 3	34	22 (64,7)	6,49 [4,50; NA]
Gesamtüberleben (Monate); Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1				
CA209-032	< 3 Monate	46	33 (71,7)	7,82 [4,93; 13,04]
	≥ 3 - < 6 Monate	10	6 (60,0)	6,16 [1,71; NA]
	≥ 6 Monate	19	6 (31,6)	NA [14,82; NA]
CA209-275	< 3 Monate	112	73 (65,2%)	5,95 [4,30; 8,74]
	≥ 3 - < 6 Monate	73	39 (53,4%)	10,87 [6,05; NA]
	≥ 6 Monate	85	42 (49,4%)	11,63 [5,85; NA]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 3 Monate	158	106 (67,1)	6,51 [4,93; 8,67]
	≥ 3 - < 6 Monate	83	45 (54,2)	9,49 [5,39; NA]
	≥ 6 Monate	104	48 (46,2)	16,16 [11,10; NA]
Gesamtüberleben (Monate); Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 2				
CA209-032	< 6 Monate	56	39 (69,6)	7,43 [5,29; 11,04]
	≥ 6 Monate	19	6 (31,6)	NA [14,82; NA]
CA209-275	< 6 Monate	185	112 (60,5)	7,03 [5,26; 9,63]
	≥ 6 Monate	85	42 (49,4)	11,63 [5,85; NA]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 6 Monate	241	151 (62,7)	7,13 [5,85; 9,03]
	≥ 6 Monate	104	48 (46,2)	16,16 [11,10; NA]
Gesamtüberleben (Monate); Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 3				

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)	Median [95%-KI]
CA209-032	< 12 Monate	65	40 (61,5)	8,67 [6,51; NA]
	≥ 12 Monate	10	5 (50,0)	NA [8,18; NA]
CA209-275	< 12 Monate	240	142 (59,2)	7,23 [5,72; 10,38]
	≥ 12 Monate	30	12 (40,0)	NA [9,56; NA]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 12 Monate	305	182 (59,7)	7,85 [6,11; 9,99]
	≥ 12 Monate	40	17 (42,5)	16,16 [10,18; NA]
Gesamtüberleben (Monate); Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 4				
CA209-032	< 6 Monate	56	39 (69,6)	7,43 [5,29; 11,04]
	≥ 6 - < 12 Monate	9	1 (11,1)	NA [1,84; NA]
	≥ 12 Monate	10	5 (50,0)	NA [8,18; NA]
CA209-275	< 6 Monate	185	112 (60,5)	7,03 [5,26; 9,63]
	≥ 6 - < 12 Monate	55	30 (54,5)	11,30 [5,68; NA]
	≥ 12 Monate	30	12 (40,0)	NA [9,56; NA]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 6 Monate	241	151 (62,7)	7,13 [5,85; 9,03]
	≥ 6 - < 12 Monate	64	31 (48,4)	11,63 [5,72; NA]
	≥ 12 Monate	40	17 (42,5)	16,16 [10,18; NA]
Gesamtüberleben (Monate); Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren				
CA209-032	0	25	9 (36,0%)	NA [13,04; NA]
	1	38	26 (68,4%)	7,66 [4,93; 16,16]
	2	8	7 (87,5%)	4,48 [1,71; 9,89]
	3	4	3 (75,0%)	1,76 [0,72; NA]
CA209-275	0	97	34 (35,1%)	NA [NA; NA]
	1	111	72 (64,9%)	7,03 [5,42; 9,69]
	2	47	35 (74,5%)	3,22 [2,66; 5,03]
	3	15	13 (86,7%)	2,23 [0,69; 3,12]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	122	43 (35,2%)	NA [14,82; NA]
	1	149	98 (65,8%)	7,13 [5,68; 9,49]
	2	55	42 (76,4%)	3,22 [2,76; 5,03]
	3	19	16 (84,2%)	2,23 [0,72; 3,12]
Gesamtüberleben (Monate); Baseline Kreatininausscheidung				
CA209-032	30 - < 60 ml/min	24	13 (54,2%)	14,16 [5,85; NA]
	≥ 60 ml/min	51	32 (62,7%)	9,72 [6,51; 26,71]
CA209-275	< 30 ml/min	5	3 (60,0%)	0,85 [0,30; NA]
	30 - < 60 ml/min	102	64 (62,7%)	8,57 [5,03; 11,10]
	≥ 60 ml/min	162	87 (53,7%)	8,57 [5,82; NA]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 30 ml/min	5	3 (60,0%)	0,85 [0,30; NA]
	30 - < 60 ml/min	126	77 (61,1%)	9,00 [6,11; 11,30]
	≥ 60 ml/min	213	119 (55,9%)	9,03 [6,51; 13,11]
	nicht berichtet	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Gesamtüberleben (Monate); PD-L1 - Gruppierung 1				
CA209-032	< 1%	39	23 (59,0%)	11,04 [6,51; NA]

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)	Median [95%-KI]
	≥ 1%	26	14 (53,8%)	12,94 [2,83; NA]
CA209-275	< 1%	146	93 (63,7%)	5,95 [4,37; 8,08]
	≥ 1%	124	61 (49,2%)	11,63 [9,10; NA]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 1%	185	116 (62,7%)	7,00 [5,19; 9,49]
	≥ 1%	150	75 (50,0%)	11,63 [9,10; NA]
Gesamtüberleben (Monate); PD-L1 - Gruppierung 2				
CA209-032	< 5%	51	29 (56,9%)	11,04 [6,51; NA]
	≥ 5%	14	8 (57,1%)	12,94 [2,83; NA]
CA209-275	< 5%	187	114 (61,0%)	6,24 [4,96; 8,74]
	≥ 5%	83	40 (48,2%)	12,94 [9,63; NA]
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 5%	238	143 (60,1%)	7,23 [5,72; 9,76]
	≥ 5%	97	48 (49,5%)	12,94 [9,63; NA]
KI = Konfidenzintervall NA = nicht berechenbar				
CA209-032: Datenschnitt November 2016 CA209-275: Datenschnitt September 2016				

Die Berechnung von Effektmaßen und Tests zur Bewertung der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe für den Behandlungseffekt ist aufgrund des einarmigen Designs nicht sinnvoll möglich.

4.3.2.3.3.6.2 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Morbidität - EORTC-QLQ-C30

Nachstehend werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (EORTC QLQ-C30) für die Patienten mit Verschlechterung und Verbesserung um mindestens 10 Punkte tabellarisch wiedergegeben. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt werden in diesem Dossier nur für die Einzelstudie CA209-275 in Bezug auf die Zielpopulation dargestellt, da in den anderen Studien keine Daten zu diesem Endpunkt berichtet werden.

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Fatigue“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Fatigue; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	47 (39,8)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	34 (31,8)
	≥ 75 Jahre	37	15 (40,5)
Fatigue; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	47 (39,8)
	≥ 65 Jahre	144	49 (34,0)
Fatigue; Region			

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	USA	100	34 (34,0)
	Japan	23	12 (52,2)
	Rest der Welt	139	50 (36,0)
Fatigue; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	72 (35,0)
	Weiblich	56	24 (42,9)
Fatigue; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	81 (36,2)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	13 (43,3)
	andere	2	1 (50,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
Fatigue; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	66 (46,8)
	1	120	30 (25,0)
Fatigue; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	16 (21,9)
	Nein	189	80 (42,3)
Fatigue; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	217	74 (34,1)
	Nein	45	22 (48,9)
Fatigue; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	22 (48,9)
	Nein	217	74 (34,1)
Fatigue; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	12 (26,1)
	≥ 10 G/DL	216	84 (38,9)
Fatigue; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	33 (43,4)
	1	108	42 (38,9)
	2	56	16 (28,6)
	≥ 3	22	5 (22,7)
Fatigue; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	37 (33,9)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	29 (40,8)
	≥ 6 Monate	82	30 (36,6)
Fatigue; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	66 (36,7)
	≥ 6 Monate	82	30 (36,6)
Fatigue; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	232	84 (36,2)
	≥ 12 Monate	30	12 (40,0)
Fatigue; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	66 (36,7)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	18 (34,6)
	≥ 12 Monate	30	12 (40,0)
Fatigue; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	50 (52,1)
	1	106	35 (33,0)
	2	46	10 (21,7)
	3	14	1 (7,1)
Fatigue; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	28 (28,3)
	≥ 60 ml/min	157	66 (42,0)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
Fatigue; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	47 (32,9)
	≥ 1%	119	49 (41,2)
Fatigue; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	183	64 (35,0)
	≥ 5%	79	32 (40,5)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Übelkeit und Erbrechen“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Übelkeit und Erbrechen; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	22 (18,6)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	19 (17,8)
	≥ 75 Jahre	37	4 (10,8)
Übelkeit und Erbrechen; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	22 (18,6)
	≥ 65 Jahre	144	23 (16,0)
Übelkeit und Erbrechen; Region			
CA209-275	USA	100	18 (18,0)
	Japan	23	4 (17,4)
	Rest der Welt	139	23 (16,5)
Übelkeit und Erbrechen; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	33 (16,0)
	Weiblich	56	12 (21,4)
Übelkeit und Erbrechen; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	40 (17,9)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	5 (16,7)
	andere	2	0 (0,0)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
Übelkeit und Erbrechen; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	28 (19,9)
	1	120	17 (14,2)
Übelkeit und Erbrechen; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	11 (15,1)
	Nein	189	34 (18,0)
Übelkeit und Erbrechen; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	217	35 (16,1)
	Nein	45	10 (22,2)
Übelkeit und Erbrechen; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	10 (22,2)
	Nein	217	35 (16,1)
Übelkeit und Erbrechen; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	9 (19,6)
	≥ 10 G/DL	216	36 (16,7)
Übelkeit und Erbrechen; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	16 (21,1)
	1	108	16 (14,8)
	2	56	10 (17,9)
	≥ 3	22	3 (13,6)
Übelkeit und Erbrechen; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	15 (13,8)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	17 (23,9)
	≥ 6 Monate	82	13 (15,9)
Übelkeit und Erbrechen; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	32 (17,8)
	≥ 6 Monate	82	13 (15,9)
Übelkeit und Erbrechen; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	232	39 (16,8)
	≥ 12 Monate	30	6 (20,0)
Übelkeit und Erbrechen; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	32 (17,8)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	7 (13,5)
	≥ 12 Monate	30	6 (20,0)
Übelkeit und Erbrechen; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	18 (18,8)
	1	106	19 (17,9)
	2	46	6 (13,0)
	3	14	2 (14,3)
Übelkeit und Erbrechen; Baseline Kreatininausscheidung			

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	< 30 ml/min	5	0 (0,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	16 (16,2)
	≥ 60 ml/min	157	29 (18,5)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Übelkeit und Erbrechen; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	22 (15,4)
	≥ 1%	119	23 (19,3)
Übelkeit und Erbrechen; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	183	31 (16,9)
	≥ 5%	79	14 (17,7)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Schmerz“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Schmerz; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	33 (28,0)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	23 (21,5)
	≥ 75 Jahre	37	10 (27,0)
Schmerz; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	33 (28,0)
	≥ 65 Jahre	144	33 (22,9)
Schmerz; Region			
CA209-275	USA	100	16 (16,0)
	Japan	23	7 (30,4)
	Rest der Welt	139	43 (30,9)
Schmerz; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	50 (24,3)
	Weiblich	56	16 (28,6)
Schmerz; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	56 (25,0)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	8 (26,7)
	andere	2	1 (50,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
Schmerz; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	44 (31,2)
	1	120	22 (18,3)
Schmerz; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	10 (13,7)
	Nein	189	56 (29,6)
Schmerz; Viszeralmetastasen bei Baseline			

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	Ja	217	50 (23,0)
	Nein	45	16 (35,6)
Schmerz; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	16 (35,6)
	Nein	217	50 (23,0)
Schmerz; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	7 (15,2)
	≥ 10 G/DL	216	59 (27,3)
Schmerz; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	21 (27,6)
	1	108	26 (24,1)
	2	56	13 (23,2)
	≥ 3	22	6 (27,3)
Schmerz; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	25 (22,9)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	22 (31,0)
	≥ 6 Monate	82	19 (23,2)
Schmerz; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	47 (26,1)
	≥ 6 Monate	82	19 (23,2)
Schmerz; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	232	59 (25,4)
	≥ 12 Monate	30	7 (23,3)
Schmerz; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	47 (26,1)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	12 (23,1)
	≥ 12 Monate	30	7 (23,3)
Schmerz; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	34 (35,4)
	1	106	26 (24,5)
	2	46	5 (10,9)
	3	14	1 (7,1)
Schmerz; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	0 (0,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	18 (18,2)
	≥ 60 ml/min	157	47 (29,9)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
Schmerz; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	35 (24,5)
	≥ 1%	119	31 (26,1)
Schmerz; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	183	45 (24,6)
	≥ 5%	79	21 (26,6)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Atemnot“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Atemnot; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	28 (23,7)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	21 (19,6)
	≥ 75 Jahre	37	8 (21,6)
Atemnot; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	28 (23,7)
	≥ 65 Jahre	144	29 (20,1)
Atemnot; Region			
CA209-275	USA	100	16 (16,0)
	Japan	23	9 (39,1)
	Rest der Welt	139	32 (23,0)
Atemnot; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	48 (23,3)
	Weiblich	56	9 (16,1)
Atemnot; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	46 (20,5)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	10 (33,3)
	andere	2	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
Atemnot; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	36 (25,5)
	1	120	21 (17,5)
Atemnot; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	10 (13,7)
	Nein	189	47 (24,9)
Atemnot; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	217	43 (19,8)
	Nein	45	14 (31,1)
Atemnot; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	14 (31,1)
	Nein	217	43 (19,8)
Atemnot; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	7 (15,2)
	≥ 10 G/DL	216	50 (23,1)
Atemnot; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	18 (23,7)
	1	108	27 (25,0)
	2	56	9 (16,1)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	≥ 3	22	3 (13,6)
Atemnot; Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	21 (19,3)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	20 (28,2)
	≥ 6 Monate	82	16 (19,5)
Atemnot; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	41 (22,8)
	≥ 6 Monate	82	16 (19,5)
Atemnot; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	232	53 (22,8)
	≥ 12 Monate	30	4 (13,3)
Atemnot; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	41 (22,8)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	12 (23,1)
	≥ 12 Monate	30	4 (13,3)
Atemnot; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	27 (28,1)
	1	106	23 (21,7)
	2	46	6 (13,0)
	3	14	1 (7,1)
Atemnot; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	17 (17,2)
	≥ 60 ml/min	157	39 (24,8)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Atemnot; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	28 (19,6)
	≥ 1%	119	29 (24,4)
Atemnot; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	183	38 (20,8)
	≥ 5%	79	19 (24,1)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Insomnie“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Insomnie; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	30 (25,4)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	23 (21,5)
	≥ 75 Jahre	37	11 (29,7)
Insomnie; Alter - Gruppierung 2			

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	< 65 Jahre	118	30 (25,4)
	≥ 65 Jahre	144	34 (23,6)
Insomnie; Region			
CA209-275	USA	100	23 (23,0)
	Japan	23	5 (21,7)
	Rest der Welt	139	36 (25,9)
Insomnie; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	51 (24,8)
	Weiblich	56	13 (23,2)
Insomnie; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	57 (25,4)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	5 (16,7)
	andere	2	1 (50,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
Insomnie; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	40 (28,4)
	1	120	24 (20,0)
Insomnie; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	8 (11,0)
	Nein	189	56 (29,6)
Insomnie; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	217	48 (22,1)
	Nein	45	16 (35,6)
Insomnie; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	16 (35,6)
	Nein	217	48 (22,1)
Insomnie; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	10 (21,7)
	≥ 10 G/DL	216	54 (25,0)
Insomnie; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	18 (23,7)
	1	108	28 (25,9)
	2	56	11 (19,6)
	≥ 3	22	7 (31,8)
Insomnie; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	30 (27,5)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	17 (23,9)
	≥ 6 Monate	82	17 (20,7)
Insomnie; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	47 (26,1)
	≥ 6 Monate	82	17 (20,7)
Insomnie; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	232	57 (24,6)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	≥ 12 Monate	30	7 (23,3)
Insomnie; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	47 (26,1)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	10 (19,2)
	≥ 12 Monate	30	7 (23,3)
Insomnie; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	32 (33,3)
	1	106	24 (22,6)
	2	46	6 (13,0)
	3	14	2 (14,3)
Insomnie; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	22 (22,2)
	≥ 60 ml/min	157	40 (25,5)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
Insomnie; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	27 (18,9)
	≥ 1%	119	37 (31,1)
Insomnie; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	183	37 (20,2)
	≥ 5%	79	27 (34,2)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Appetitverlust“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Appetitverlust; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	117	28 (23,9)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	25 (23,4)
	≥ 75 Jahre	37	10 (27,0)
Appetitverlust; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	117	28 (23,9)
	≥ 65 Jahre	144	35 (24,3)
Appetitverlust; Region			
CA209-275	USA	99	21 (21,2)
	Japan	23	7 (30,4)
	Rest der Welt	139	35 (25,2)
Appetitverlust; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	205	48 (23,4)
	Weiblich	56	15 (26,8)
Appetitverlust; Ethnie			
CA209-275	weiß	223	54 (24,2)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	8 (26,7)
	andere	2	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
Appetitverlust; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	140	37 (26,4)
	1	120	26 (21,7)
Appetitverlust; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	9 (12,3)
	Nein	188	54 (28,7)
Appetitverlust; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	216	50 (23,1)
	Nein	45	13 (28,9)
Appetitverlust; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	46	13 (28,9)
	Nein	216	50 (23,1)
Appetitverlust; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	7 (15,2)
	≥ 10 G/DL	215	56 (26,0)
Appetitverlust; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	21 (27,6)
	1	108	27 (25,0)
	2	56	10 (17,9)
	≥ 3	21	5 (23,8)
Appetitverlust; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	108	26 (24,1)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	18 (25,4)
	≥ 6 Monate	82	19 (23,2)
Appetitverlust; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	179	44 (24,6)
	≥ 6 Monate	82	19 (23,2)
Appetitverlust; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	231	55 (23,8)
	≥ 12 Monate	30	8 (26,7)
Appetitverlust; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	179	44 (24,6)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	11 (21,2)
	≥ 12 Monate	30	8 (26,7)
Appetitverlust; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	95	29 (30,5)
	1	106	27 (25,5)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	2	46	6 (13,0)
	3	14	1 (7,1)
Appetitverlust; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	19 (19,2)
	≥ 60 ml/min	156	43 (27,6)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Appetitverlust; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	142	30 (21,1)
	≥ 1%	119	33 (27,7)
Appetitverlust; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	182	44 (24,2)
	≥ 5%	79	19 (24,1)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Obstipation“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Obstipation; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	23 (19,5)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	19 (17,8)
	≥ 75 Jahre	37	10 (27,0)
Obstipation; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	23 (19,5)
	≥ 65 Jahre	144	29 (20,1)
Obstipation; Region			
CA209-275	USA	100	13 (13,0)
	Japan	23	8 (34,8)
	Rest der Welt	139	31 (22,3)
Obstipation; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	42 (20,4)
	Weiblich	56	10 (17,9)
Obstipation; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	41 (18,3)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	8 (26,7)
	andere	2	1 (50,0)
	nicht berichtet	4	2 (50,0)
Obstipation; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	32 (22,7)
	1	120	20 (16,7)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Obstipation; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	4 (5,5)
	Nein	189	48 (25,4)
Obstipation; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	217	42 (19,4)
	Nein	45	10 (22,2)
Obstipation; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	10 (22,2)
	Nein	217	42 (19,4)
Obstipation; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	8 (17,4)
	≥ 10 G/DL	216	44 (20,4)
Obstipation; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	10 (13,2)
	1	108	23 (21,3)
	2	56	14 (25,0)
	≥ 3	22	5 (22,7)
Obstipation; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	29 (26,6)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	15 (21,1)
	≥ 6 Monate	82	8 (9,8)
Obstipation; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	44 (24,4)
	≥ 6 Monate	82	8 (9,8)
Obstipation; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	232	48 (20,7)
	≥ 12 Monate	30	4 (13,3)
Obstipation; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	44 (24,4)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	4 (7,7)
	≥ 12 Monate	30	4 (13,3)
Obstipation; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	29 (30,2)
	1	106	16 (15,1)
	2	46	5 (10,9)
	3	14	2 (14,3)
Obstipation; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	18 (18,2)
	≥ 60 ml/min	157	32 (20,4)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
Obstipation; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	21 (14,7)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	≥ 1%	119	31 (26,1)
Obstipation; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	183	34 (18,6)
	≥ 5%	79	18 (22,8)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Diarrhoe“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Diarrhoe; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	14 (11,9)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	16 (15,0)
	≥ 75 Jahre	37	5 (13,5)
Diarrhoe; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	14 (11,9)
	≥ 65 Jahre	144	21 (14,6)
Diarrhoe; Region			
CA209-275	USA	100	12 (12,0)
	Japan	23	7 (30,4)
	Rest der Welt	139	16 (11,5)
Diarrhoe; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	27 (13,1)
	Weiblich	56	8 (14,3)
Diarrhoe; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	28 (12,5)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	7 (23,3)
	andere	2	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
Diarrhoe; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	22 (15,6)
	1	120	13 (10,8)
Diarrhoe; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	7 (9,6)
	Nein	189	28 (14,8)
Diarrhoe; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	217	27 (12,4)
	Nein	45	8 (17,8)
Diarrhoe; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	8 (17,8)
	Nein	217	27 (12,4)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Diarrhoe; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	3 (6,5)
	≥ 10 G/DL	216	32 (14,8)
Diarrhoe; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	9 (11,8)
	1	108	14 (13,0)
	2	56	9 (16,1)
	≥ 3	22	3 (13,6)
Diarrhoe; Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	18 (16,5)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	11 (15,5)
	≥ 6 Monate	82	6 (7,3)
Diarrhoe; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	29 (16,1)
	≥ 6 Monate	82	6 (7,3)
Diarrhoe; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	232	35 (15,1)
	≥ 12 Monate	30	0 (0,0)
Diarrhoe; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	29 (16,1)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	6 (11,5)
	≥ 12 Monate	30	0 (0,0)
Diarrhoe; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	16 (16,7)
	1	106	15 (14,2)
	2	46	4 (8,7)
	3	14	0 (0,0)
Diarrhoe; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	13 (13,1)
	≥ 60 ml/min	157	20 (12,7)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
Diarrhoe; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	14 (9,8)
	≥ 1%	119	21 (17,6)
Diarrhoe; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	183	20 (10,9)
	≥ 5%	79	15 (19,0)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Fatigue“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Fatigue; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	30 (25,4)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	37 (34,6)
	≥ 75 Jahre	37	16 (43,2)
Fatigue; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	30 (25,4)
	≥ 65 Jahre	144	53 (36,8)
Fatigue; Region			
CA209-275	USA	100	29 (29,0)
	Japan	23	9 (39,1)
	Rest der Welt	139	45 (32,4)
Fatigue; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	67 (32,5)
	Weiblich	56	16 (28,6)
Fatigue; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	67 (29,9)
	afroamerikanisch	2	2 (100,0)
	asiatisch	30	11 (36,7)
	andere	2	1 (50,0)
	nicht berichtet	4	2 (50,0)
Fatigue; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	50 (35,5)
	1	120	33 (27,5)
Fatigue; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	16 (21,9)
	Nein	189	67 (35,4)
Fatigue; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	217	69 (31,8)
	Nein	45	14 (31,1)
Fatigue; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	14 (31,1)
	Nein	217	69 (31,8)
Fatigue; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	11 (23,9)
	≥ 10 G/DL	216	72 (33,3)
Fatigue; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	22 (28,9)
	1	108	39 (36,1)
	2	56	17 (30,4)
	≥ 3	22	5 (22,7)
Fatigue; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	< 3 Monate	109	31 (28,4)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	21 (29,6)
	≥ 6 Monate	82	31 (37,8)
Fatigue; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	52 (28,9)
	≥ 6 Monate	82	31 (37,8)
Fatigue; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	232	69 (29,7)
	≥ 12 Monate	30	14 (46,7)
Fatigue; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	52 (28,9)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	17 (32,7)
	≥ 12 Monate	30	14 (46,7)
Fatigue; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	36 (37,5)
	1	106	35 (33,0)
	2	46	11 (23,9)
	3	14	1 (7,1)
Fatigue; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	40 (40,4)
	≥ 60 ml/min	157	41 (26,1)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
Fatigue; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	34 (23,8)
	≥ 1%	119	49 (41,2)
Fatigue; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	183	49 (26,8)
	≥ 5%	79	34 (43,0)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Übelkeit und Erbrechen“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Übelkeit und Erbrechen; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	16 (13,6)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	8 (7,5)
	≥ 75 Jahre	37	6 (16,2)
Übelkeit und Erbrechen; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	16 (13,6)
	≥ 65 Jahre	144	14 (9,7)
Übelkeit und Erbrechen; Region			

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	USA	100	11 (11,0)
	Japan	23	1 (4,3)
	Rest der Welt	139	18 (12,9)
Übelkeit und Erbrechen; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	23 (11,2)
	Weiblich	56	7 (12,5)
Übelkeit und Erbrechen; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	26 (11,6)
	afroamerikanisch	2	1 (50,0)
	asiatisch	30	3 (10,0)
	andere	2	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
Übelkeit und Erbrechen; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	15 (10,6)
	1	120	15 (12,5)
Übelkeit und Erbrechen; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	9 (12,3)
	Nein	189	21 (11,1)
Übelkeit und Erbrechen; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	217	25 (11,5)
	Nein	45	5 (11,1)
Übelkeit und Erbrechen; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	5 (11,1)
	Nein	217	25 (11,5)
Übelkeit und Erbrechen; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	6 (13,0)
	≥ 10 G/DL	216	24 (11,1)
Übelkeit und Erbrechen; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	10 (13,2)
	1	108	11 (10,2)
	2	56	9 (16,1)
	≥ 3	22	0 (0,0)
Übelkeit und Erbrechen; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	10 (9,2)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	11 (15,5)
	≥ 6 Monate	82	9 (11,0)
Übelkeit und Erbrechen; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	21 (11,7)
	≥ 6 Monate	82	9 (11,0)
Übelkeit und Erbrechen; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	232	29 (12,5)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	≥ 12 Monate	30	1 (3,3)
Übelkeit und Erbrechen; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	21 (11,7)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	8 (15,4)
	≥ 12 Monate	30	1 (3,3)
Übelkeit und Erbrechen; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	10 (10,4)
	1	106	11 (10,4)
	2	46	8 (17,4)
	3	14	1 (7,1)
Übelkeit und Erbrechen; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	12 (12,1)
	≥ 60 ml/min	157	17 (10,8)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Übelkeit und Erbrechen; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	12 (8,4)
	≥ 1%	119	18 (15,1)
Übelkeit und Erbrechen; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	183	16 (8,7)
	≥ 5%	79	14 (17,7)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Schmerz“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Schmerz; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	33 (28,0)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	32 (29,9)
	≥ 75 Jahre	37	11 (29,7)
Schmerz; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	33 (28,0)
	≥ 65 Jahre	144	43 (29,9)
Schmerz; Region			
CA209-275	USA	100	31 (31,0)
	Japan	23	6 (26,1)
	Rest der Welt	139	39 (28,1)
Schmerz; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	61 (29,6)
	Weiblich	56	15 (26,8)
Schmerz; Ethnie			

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	weiß	224	64 (28,6)
	afroamerikanisch	2	2 (100,0)
	asiatisch	30	9 (30,0)
	andere	2	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
Schmerz; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	44 (31,2)
	1	120	32 (26,7)
Schmerz; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	16 (21,9)
	Nein	189	60 (31,7)
Schmerz; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	217	57 (26,3)
	Nein	45	19 (42,2)
Schmerz; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	19 (42,2)
	Nein	217	57 (26,3)
Schmerz; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	12 (26,1)
	≥ 10 G/DL	216	64 (29,6)
Schmerz; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	75	24 (31,6)
	1	108	32 (29,6)
	2	56	14 (25,0)
	≥ 3	22	6 (27,3)
Schmerz; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	29 (26,6)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	19 (26,8)
	≥ 6 Monate	82	28 (34,1)
Schmerz; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	48 (26,7)
	≥ 6 Monate	82	28 (34,1)
Schmerz; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	232	64 (27,6)
	≥ 12 Monate	30	12 (40,0)
Schmerz; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	48 (26,7)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	16 (30,8)
	≥ 12 Monate	30	12 (40,0)
Schmerz; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	31 (32,3)
	1	106	32 (30,2)
	2	46	11 (23,9)
	3	14	2 (14,3)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Schmerz; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	37 (37,4)
	≥ 60 ml/min	157	37 (23,6)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
Schmerz; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	34 (23,8)
	≥ 1%	119	42 (35,3)
Schmerz; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	183	48 (26,2)
	≥ 5%	79	28 (35,4)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Atemnot“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Atemnot; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	15 (12,7)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	23 (21,5)
	≥ 75 Jahre	37	5 (13,5)
Atemnot; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	15 (12,7)
	≥ 65 Jahre	144	28 (19,4)
Atemnot; Region			
CA209-275	USA	100	15 (15,0)
	Japan	23	2 (8,7)
	Rest der Welt	139	26 (18,7)
Atemnot; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	37 (18,0)
	Weiblich	56	6 (10,7)
Atemnot; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	38 (17,0)
	afroamerikanisch	2	1 (50,0)
	asiatisch	30	3 (10,0)
	andere	2	1 (50,0)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
Atemnot; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	24 (17,0)
	1	120	19 (15,8)
Atemnot; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	11 (15,1)
	Nein	189	32 (16,9)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Atemnot; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	217	36 (16,6)
	Nein	45	7 (15,6)
Atemnot; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	7 (15,6)
	Nein	217	36 (16,6)
Atemnot; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	6 (13,0)
	≥ 10 G/DL	216	37 (17,1)
Atemnot; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	13 (17,1)
	1	108	16 (14,8)
	2	56	9 (16,1)
	≥ 3	22	5 (22,7)
Atemnot; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	19 (17,4)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	10 (14,1)
	≥ 6 Monate	82	14 (17,1)
Atemnot; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	29 (16,1)
	≥ 6 Monate	82	14 (17,1)
Atemnot; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	232	39 (16,8)
	≥ 12 Monate	30	4 (13,3)
Atemnot; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	29 (16,1)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	10 (19,2)
	≥ 12 Monate	30	4 (13,3)
Atemnot; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	18 (18,8)
	1	106	15 (14,2)
	2	46	9 (19,6)
	3	14	1 (7,1)
Atemnot; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	17 (17,2)
	≥ 60 ml/min	157	25 (15,9)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Atemnot; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	17 (11,9)
	≥ 1%	119	26 (21,8)
Atemnot; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	183	27 (14,8)
	≥ 5%	79	16 (20,3)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Insomnie“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Insomnie; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	26 (22,0)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	21 (19,6)
	≥ 75 Jahre	37	6 (16,2)
Insomnie; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	26 (22,0)
	≥ 65 Jahre	144	27 (18,8)
Insomnie; Region			
CA209-275	USA	100	18 (18,0)
	Japan	23	8 (34,8)
	Rest der Welt	139	27 (19,4)
Insomnie; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	38 (18,4)
	Weiblich	56	15 (26,8)
Insomnie; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	42 (18,8)
	afroamerikanisch	2	1 (50,0)
	asiatisch	30	10 (33,3)
	andere	2	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
Insomnie; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	35 (24,8)
	1	120	18 (15,0)
Insomnie; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	14 (19,2)
	Nein	189	39 (20,6)
Insomnie; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	217	38 (17,5)
	Nein	45	15 (33,3)
Insomnie; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	15 (33,3)
	Nein	217	38 (17,5)
Insomnie; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	5 (10,9)
	≥ 10 G/DL	216	48 (22,2)
Insomnie; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	18 (23,7)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	1	108	21 (19,4)
	2	56	11 (19,6)
	≥ 3	22	3 (13,6)
Insomnie; Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	18 (16,5)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	15 (21,1)
	≥ 6 Monate	82	20 (24,4)
Insomnie; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	33 (18,3)
	≥ 6 Monate	82	20 (24,4)
Insomnie; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	232	47 (20,3)
	≥ 12 Monate	30	6 (20,0)
Insomnie; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	33 (18,3)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	14 (26,9)
	≥ 12 Monate	30	6 (20,0)
Insomnie; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	23 (24,0)
	1	106	23 (21,7)
	2	46	7 (15,2)
	3	14	0 (0,0)
Insomnie; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	0 (0,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	20 (20,2)
	≥ 60 ml/min	157	33 (21,0)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Insomnie; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	26 (18,2)
	≥ 1%	119	27 (22,7)
Insomnie; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	183	35 (19,1)
	≥ 5%	79	18 (22,8)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Appetitverlust“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Appetitverlust; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	117	16 (13,7)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	19 (17,8)
	≥ 75 Jahre	37	9 (24,3)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Appetitverlust; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	117	16 (13,7)
	≥ 65 Jahre	144	28 (19,4)
Appetitverlust; Region			
CA209-275	USA	99	18 (18,2)
	Japan	23	5 (21,7)
	Rest der Welt	139	21 (15,1)
Appetitverlust; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	205	33 (16,1)
	Weiblich	56	11 (19,6)
Appetitverlust; Ethnie			
CA209-275	weiß	223	37 (16,6)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	7 (23,3)
	andere	2	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
Appetitverlust; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	140	22 (15,7)
	1	120	22 (18,3)
Appetitverlust; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	11 (15,1)
	Nein	188	33 (17,6)
Appetitverlust; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	216	39 (18,1)
	Nein	45	5 (11,1)
Appetitverlust; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	5 (11,1)
	Nein	216	39 (18,1)
Appetitverlust; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	10 (21,7)
	≥ 10 G/DL	215	34 (15,8)
Appetitverlust; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	12 (15,8)
	1	108	22 (20,4)
	2	56	9 (16,1)
	≥ 3	21	1 (4,8)
Appetitverlust; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	108	13 (12,0)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	14 (19,7)
	≥ 6 Monate	82	17 (20,7)
Appetitverlust; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	179	27 (15,1)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	≥ 6 Monate	82	17 (20,7)
Appetitverlust; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	231	40 (17,3)
	≥ 12 Monate	30	4 (13,3)
Appetitverlust; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	179	27 (15,1)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	13 (25,0)
	≥ 12 Monate	30	4 (13,3)
Appetitverlust; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	95	16 (16,8)
	1	106	14 (13,2)
	2	46	13 (28,3)
	3	14	1 (7,1)
Appetitverlust; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	20 (20,2)
	≥ 60 ml/min	156	23 (14,7)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Appetitverlust; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	142	16 (11,3)
	≥ 1%	119	28 (23,5)
Appetitverlust; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	182	25 (13,7)
	≥ 5%	79	19 (24,1)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Obstipation“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Obstipation; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	20 (16,9)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	16 (15,0)
	≥ 75 Jahre	37	12 (32,4)
Obstipation; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	20 (16,9)
	≥ 65 Jahre	144	28 (19,4)
Obstipation; Region			
CA209-275	USA	100	22 (22,0)
	Japan	23	3 (13,0)
	Rest der Welt	139	23 (16,5)
Obstipation; Geschlecht			

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	Männlich	206	38 (18,4)
	Weiblich	56	10 (17,9)
Obstipation; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	41 (18,3)
	afroamerikanisch	2	1 (50,0)
	asiatisch	30	6 (20,0)
	andere	2	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
Obstipation; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	28 (19,9)
	1	120	20 (16,7)
Obstipation; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	10 (13,7)
	Nein	189	38 (20,1)
Obstipation; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	217	39 (18,0)
	Nein	45	9 (20,0)
Obstipation; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	9 (20,0)
	Nein	217	39 (18,0)
Obstipation; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	7 (15,2)
	≥ 10 G/DL	216	41 (19,0)
Obstipation; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	12 (15,8)
	1	108	20 (18,5)
	2	56	13 (23,2)
	≥ 3	22	3 (13,6)
Obstipation; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	18 (16,5)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	15 (21,1)
	≥ 6 Monate	82	15 (18,3)
Obstipation; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	33 (18,3)
	≥ 6 Monate	82	15 (18,3)
Obstipation; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	232	44 (19,0)
	≥ 12 Monate	30	4 (13,3)
Obstipation; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	33 (18,3)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	11 (21,2)
	≥ 12 Monate	30	4 (13,3)
Obstipation; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	0	96	19 (19,8)
	1	106	22 (20,8)
	2	46	6 (13,0)
	3	14	1 (7,1)
Obstipation; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	0 (0,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	23 (23,2)
	≥ 60 ml/min	157	25 (15,9)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Obstipation; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	26 (18,2)
	≥ 1%	119	22 (18,5)
Obstipation; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	183	34 (18,6)
	≥ 5%	79	14 (17,7)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität, Skala für die Dimension „Diarrhoe“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Diarrhoe; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	14 (11,9)
	≥ 65 - < 75 Jahre	107	8 (7,5)
	≥ 75 Jahre	37	6 (16,2)
Diarrhoe; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	14 (11,9)
	≥ 65 Jahre	144	14 (9,7)
Diarrhoe; Region			
CA209-275	USA	100	12 (12,0)
	Japan	23	1 (4,3)
	Rest der Welt	139	15 (10,8)
Diarrhoe; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	21 (10,2)
	Weiblich	56	7 (12,5)
Diarrhoe; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	27 (12,1)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	1 (3,3)
	andere	2	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
Diarrhoe; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	19 (13,5)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	1	120	9 (7,5)
Diarrhoe; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	7 (9,6)
	Nein	189	21 (11,1)
Diarrhoe; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	217	22 (10,1)
	Nein	45	6 (13,3)
Diarrhoe; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	6 (13,3)
	Nein	217	22 (10,1)
Diarrhoe; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	9 (19,6)
	≥ 10 G/DL	216	19 (8,8)
Diarrhoe; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	9 (11,8)
	1	108	9 (8,3)
	2	56	9 (16,1)
	≥ 3	22	1 (4,5)
Diarrhoe; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	8 (7,3)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	11 (15,5)
	≥ 6 Monate	82	9 (11,0)
Diarrhoe; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	19 (10,6)
	≥ 6 Monate	82	9 (11,0)
Diarrhoe; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	232	25 (10,8)
	≥ 12 Monate	30	3 (10,0)
Diarrhoe; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	19 (10,6)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	6 (11,5)
	≥ 12 Monate	30	3 (10,0)
Diarrhoe; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	12 (12,5)
	1	106	8 (7,5)
	2	46	7 (15,2)
	3	14	1 (7,1)
Diarrhoe; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	9 (9,1)
	≥ 60 ml/min	157	18 (11,5)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Diarrhoe; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	14 (9,8)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	≥ 1%	119	14 (11,8)
Diarrhoe; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	183	18 (9,8)
	≥ 5%	79	10 (12,7)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Die Berechnung von Effektmaßen und Tests zur Bewertung der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe für den Behandlungseffekt ist aufgrund des einarmigen Designs nicht sinnvoll möglich.

4.3.2.3.3.6.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EORTC-QLQ-C30

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für die Patienten mit Verschlechterung und Verbesserung um mindestens 10 Punkte tabellarisch wiedergegeben. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt werden in diesem Dossier nur für die Einzelstudie CA209-275 in Bezug auf die Zielpopulation dargestellt, da in den anderen Studien keine Daten zu diesem Endpunkt berichtet werden.

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für die Dimension ‚Globaler Gesundheitsstatus‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Globaler Gesundheitsstatus; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	37 (31,4)
	≥ 65 - < 75 Jahre	106	27 (25,5)
	≥ 75 Jahre	37	16 (43,2)
Globaler Gesundheitsstatus; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	37 (31,4)
	≥ 65 Jahre	143	43 (30,1)
Globaler Gesundheitsstatus; Region			
CA209-275	USA	99	26 (26,3)
	Japan	23	13 (56,5)
	Rest der Welt	139	41 (29,5)
Globaler Gesundheitsstatus; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	62 (30,1)
	Weiblich	55	18 (32,7)
Globaler Gesundheitsstatus; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	63 (28,1)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	29	14 (48,3)
	andere	2	1 (50,0)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	nicht berichtet	4	2 (50,0)
Globaler Gesundheitsstatus; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	140	57 (40,7)
	1	120	23 (19,2)
Globaler Gesundheitsstatus; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	12 (16,4)
	Nein	188	68 (36,2)
Globaler Gesundheitsstatus; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	216	61 (28,2)
	Nein	45	19 (42,2)
Globaler Gesundheitsstatus; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	19 (42,2)
	Nein	216	61 (28,2)
Globaler Gesundheitsstatus; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	9 (19,6)
	≥ 10 G/DL	215	71 (33,0)
Globaler Gesundheitsstatus; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	22 (28,9)
	1	108	35 (32,4)
	2	55	16 (29,1)
	≥ 3	22	7 (31,8)
Globaler Gesundheitsstatus; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	31 (28,4)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	29 (40,8)
	≥ 6 Monate	81	20 (24,7)
Globaler Gesundheitsstatus; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	60 (33,3)
	≥ 6 Monate	81	20 (24,7)
Globaler Gesundheitsstatus; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	231	69 (29,9)
	≥ 12 Monate	30	11 (36,7)
Globaler Gesundheitsstatus; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	60 (33,3)
	≥ 6 - < 12 Monate	51	9 (17,6)
	≥ 12 Monate	30	11 (36,7)
Globaler Gesundheitsstatus; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	95	43 (45,3)
	1	106	31 (29,2)
	2	46	5 (10,9)
	3	14	1 (7,1)
Globaler Gesundheitsstatus; Baseline Kreatininausscheidung			

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	98	27 (27,6)
	≥ 60 ml/min	157	51 (32,5)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
Globaler Gesundheitsstatus; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	142	42 (29,6)
	≥ 1%	119	38 (31,9)
Globaler Gesundheitsstatus; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	182	54 (29,7)
	≥ 5%	79	26 (32,9)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für die Dimension ‚Physische Funktion‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Physische Funktion; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	33 (28,0)
	≥ 65 - < 75 Jahre	106	24 (22,6)
	≥ 75 Jahre	37	11 (29,7)
Physische Funktion; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	33 (28,0)
	≥ 65 Jahre	143	35 (24,5)
Physische Funktion; Region			
CA209-275	USA	99	22 (22,2)
	Japan	233	6 (26,1)
	Rest der Welt	139	40 (28,8)
Physische Funktion; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	205	48 (23,4)
	Weiblich	56	20 (35,7)
Physische Funktion; Ethnie			
CA209-275	weiß	223	58 (26,0)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	8 (26,7)
	andere	2	1 (50,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
Physische Funktion; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	43 (30,5)
	1	119	25 (21,0)
Physische Funktion; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	72	9 (12,5)
	Nein	189	59 (31,2)
Physische Funktion; Viszeralmetastasen bei Baseline			

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	Ja	216	50 (23,1)
	Nein	45	18 (40,0)
Physische Funktion; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	18 (40,0)
	Nein	216	50 (23,1)
Physische Funktion; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	45	10 (22,2)
	≥ 10 G/DL	216	58 (26,9)
Physische Funktion; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	75	20 (26,7)
	1	108	27 (25,0)
	2	56	17 (30,4)
	≥ 3	22	4 (18,2)
Physische Funktion; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	108	23 (21,3)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	26 (36,6)
	≥ 6 Monate	82	19 (23,2)
Physische Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	179	49 (27,4)
	≥ 6 Monate	82	19 (23,2)
Physische Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	231	62 (26,8)
	≥ 12 Monate	30	6 (20,0)
Physische Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	179	49 (27,4)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	13 (25,0)
	≥ 12 Monate	30	6 (20,0)
Physische Funktion; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	31 (32,3)
	1	106	30 (28,3)
	2	46	7 (15,2)
	3	13	0 (0,0)
Physische Funktion; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	20 (20,2)
	≥ 60 ml/min	156	47 (30,1)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Physische Funktion; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	35 (24,5)
	≥ 1%	118	33 (28,0)
Physische Funktion; PD-L1 - Gruppierung 2			

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	< 5%	182	48 (26,4)
	≥ 5%	79	20 (25,3)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für die Dimension ‚Rollenfunktion‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Rollenfunktion; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	39 (33,1)
	≥ 65 - < 75 Jahre	106	33 (31,1)
	≥ 75 Jahre	37	14 (37,8)
Rollenfunktion; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	39 (33,1)
	≥ 65 Jahre	143	47 (32,9)
Rollenfunktion; Region			
CA209-275	USA	99	25 (25,3)
	Japan	23	12 (52,2)
	Rest der Welt	139	49 (35,3)
Rollenfunktion; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	205	64 (31,2)
	Weiblich	56	22 (39,3)
Rollenfunktion; Ethnie			
CA209-275	weiß	223	69 (30,9)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	14 (46,7)
	andere	2	2 (100,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
Rollenfunktion; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	63 (44,7)
	1	119	23 (19,3)
Rollenfunktion; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	72	12 (16,7)
	Nein	189	74 (39,2)
Rollenfunktion; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	216	65 (30,1)
	Nein	45	21 (46,7)
Rollenfunktion; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	21 (46,7)
	Nein	216	65 (30,1)
Rollenfunktion; Baseline Hämoglobin			

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	< 10 G/DL	45	11 (24,4)
	≥ 10 G/DL	216	75 (34,7)
Rollenfunktion; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	75	25 (33,3)
	1	108	40 (37,0)
	2	56	14 (25,0)
	≥ 3	22	7 (31,8)
Rollenfunktion; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	108	29 (26,9)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	30 (42,3)
	≥ 6 Monate	82	27 (32,9)
Rollenfunktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	179	59 (33,0)
	≥ 6 Monate	82	27 (32,9)
Rollenfunktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	231	76 (32,9)
	≥ 12 Monate	30	10 (33,3)
Rollenfunktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	179	59 (33,0)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	17 (32,7)
	≥ 12 Monate	30	10 (33,3)
Rollenfunktion; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	48 (50,0)
	1	106	31 (29,2)
	2	46	6 (13,0)
	3	13	1 (7,7)
Rollenfunktion; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	0 (0,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	34 (34,3)
	≥ 60 ml/min	156	51 (32,7)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
Rollenfunktion; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	140	42 (29,4)
	≥ 1%	121	44 (37,3)
Rollenfunktion; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	182	59 (32,4)
	≥ 5%	79	27 (34,2)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für die Dimension ‚Emotionale Funktion‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Emotionale Funktion; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	24 (20,3)
	≥ 65 - < 75 Jahre	106	15 (14,2)
	≥ 75 Jahre	37	9 (24,3)
Emotionale Funktion; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	24 (20,3)
	≥ 65 Jahre	143	24 (16,8)
Emotionale Funktion; Region			
CA209-275	USA	99	16 (16,2)
	Japan	23	4 (17,4)
	Rest der Welt	139	28 (20,1)
Emotionale Funktion; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	39 (18,9)
	Weiblich	55	9 (16,4)
Emotionale Funktion; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	42 (18,8)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	29	4 (13,8)
	andere	2	1 (50,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
Emotionale Funktion; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	140	34 (24,3)
	1	120	14 (11,7)
Emotionale Funktion; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	7 (9,6)
	Nein	188	41 (21,8)
Emotionale Funktion; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	216	35 (16,2)
	Nein	45	13 (28,9)
Emotionale Funktion; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	13 (28,9)
	Nein	216	35 (16,2)
Emotionale Funktion; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	7 (15,2)
	≥ 10 G/DL	215	41 (19,1)
Emotionale Funktion; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	16 (21,1)
	1	108	21 (19,4)
	2	55	8 (14,5)
	≥ 3	22	3 (13,6)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Emotionale Funktion; Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	15 (13,8)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	15 (21,1)
	≥ 6 Monate	81	18 (22,2)
Emotionale Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	30 (16,7)
	≥ 6 Monate	81	18 (22,2)
Emotionale Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	231	41 (17,7)
	≥ 12 Monate	30	7 (23,3)
Emotionale Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	30 (16,7)
	≥ 6 - < 12 Monate	51	11 (21,6)
	≥ 12 Monate	30	7 (23,3)
Emotionale Funktion; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	95	27 (28,4)
	1	106	15 (14,2)
	2	46	5 (10,9)
	3	14	1 (7,1)
Emotionale Funktion; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	0 (0,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	98	16 (16,3)
	≥ 60 ml/min	157	32 (20,4)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Emotionale Funktion; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	142	21 (14,8)
	≥ 1%	119	27 (22,7)
Emotionale Funktion; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	182	33 (18,1)
	≥ 5%	79	15 (19,0)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für die Dimension ‚Kognitive Funktion‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Kognitive Funktion; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	33 (28,0)
	≥ 65 - < 75 Jahre	106	27 (25,5)
	≥ 75 Jahre	37	14 (37,8)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Kognitive Funktion; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	33 (28,0)
	≥ 65 Jahre	143	41 (28,7)
Kognitive Funktion; Region			
CA209-275	USA	99	26 (26,3)
	Japan	23	9 (39,1)
	Rest der Welt	139	39 (28,1)
Kognitive Funktion; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	58 (28,2)
	Weiblich	55	16 (29,1)
Kognitive Funktion; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	64 (28,6)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	29	10 (34,5)
	andere	2	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
Kognitive Funktion; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	140	47 (33,6)
	1	120	27 (22,5)
Kognitive Funktion; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	13 (17,8)
	Nein	188	61 (32,4)
Kognitive Funktion; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	216	57 (26,4)
	Nein	45	17 (37,8)
Kognitive Funktion; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	17 (37,8)
	Nein	216	57 (26,4)
Kognitive Funktion; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	12 (26,1)
	≥ 10 G/DL	215	62 (28,8)
Kognitive Funktion; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	20 (26,3)
	1	108	36 (33,3)
	2	55	12 (21,8)
	≥ 3	22	6 (27,3)
Kognitive Funktion; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	32 (29,4)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	20 (28,2)
	≥ 6 Monate	81	22 (27,2)
Kognitive Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	52 (28,9)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	≥ 6 Monate	81	22 (27,2)
Kognitive Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	231	64 (27,7)
	≥ 12 Monate	30	10 (33,3)
Kognitive Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	52 (28,9)
	≥ 6 - < 12 Monate	51	12 (23,5)
	≥ 12 Monate	30	10 (33,3)
Kognitive Funktion; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	95	38 (40,0)
	1	106	22 (20,8)
	2	46	12 (26,1)
	3	14	2 (14,3)
Kognitive Funktion; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	98	24 (24,5)
	≥ 60 ml/min	157	48 (30,6)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
Kognitive Funktion; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	142	36 (25,4)
	≥ 1%	119	38 (31,9)
Kognitive Funktion; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	182	49 (26,9)
	≥ 5%	79	25 (31,6)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für die Dimension ‚Soziale Funktion‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Soziale Funktion; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	117	29 (24,8)
	≥ 65 - < 75 Jahre	106	26 (24,5)
	≥ 75 Jahre	37	14 (37,8)
Soziale Funktion; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	117	29 (24,8)
	≥ 65 Jahre	143	40 (28,0)
Soziale Funktion; Region			
CA209-275	USA	99	20 (20,2)
	Japan	22	6 (27,3)
	Rest der Welt	139	43 (30,9)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Soziale Funktion; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	205	53 (25,9)
	Weiblich	55	16 (29,1)
Soziale Funktion; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	59 (26,3)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	28	8 (28,6)
	andere	2	1 (50,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
Soziale Funktion; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	139	43 (30,9)
	1	120	26 (21,7)
Soziale Funktion; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	9 (12,3)
	Nein	187	60 (32,1)
Soziale Funktion; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	215	56 (26,0)
	Nein	45	13 (28,9)
Soziale Funktion; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	13 (28,9)
	Nein	215	56 (26,0)
Soziale Funktion; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	6 (13,0)
	≥ 10 G/DL	214	63 (29,4)
Soziale Funktion; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	22 (28,9)
	1	108	28 (25,9)
	2	54	15 (27,8)
	≥ 3	22	4 (18,2)
Soziale Funktion; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	108	22 (20,4)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	26 (36,6)
	≥ 6 Monate	81	21 (25,9)
Soziale Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	179	48 (26,8)
	≥ 6 Monate	81	21 (25,9)
Soziale Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	230	64 (27,8)
	≥ 12 Monate	30	5 (16,7)
Soziale Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	179	48 (26,8)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	≥ 6 - < 12 Monate	51	16 (31,4)
	≥ 12 Monate	30	5 (16,7)
Soziale Funktion; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	94	37 (39,4)
	1	106	24 (22,6)
	2	46	7 (15,2)
	3	14	1 (7,1)
Soziale Funktion; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	98	30 (30,6)
	≥ 60 ml/min	156	38 (24,4)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Soziale Funktion; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	142	36 (25,4)
	≥ 1%	118	33 (28,0)
Soziale Funktion; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	182	52 (28,6)
	≥ 5%	78	17 (21,8)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für die Dimension ‚Finanzielle Schwierigkeiten‘ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Finanzielle Schwierigkeiten; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	117	20 (17,1)
	≥ 65 - < 75 Jahre	106	12 (11,3)
	≥ 75 Jahre	37	6 (16,2)
Finanzielle Schwierigkeiten; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	117	20 (17,1)
	≥ 65 Jahre	143	18 (12,6)
Finanzielle Schwierigkeiten; Region			
CA209-275	USA	99	11 (11,1)
	Japan	22	2 (9,1)
	Rest der Welt	139	25 (18,0)
Finanzielle Schwierigkeiten; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	205	30 (14,6)
	Weiblich	55	8 (14,5)
Finanzielle Schwierigkeiten; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	35 (15,6)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	28	3 (10,7)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	andere	2	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
Finanzielle Schwierigkeiten; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	139	23 (16,5)
	1	120	15 (12,5)
Finanzielle Schwierigkeiten; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	10 (13,7)
	Nein	187	28 (15,0)
Finanzielle Schwierigkeiten; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	215	30 (14,0)
	Nein	45	8 (17,8)
Finanzielle Schwierigkeiten; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	8 (17,8)
	Nein	215	30 (14,0)
Finanzielle Schwierigkeiten; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	3 (6,5)
	≥ 10 G/DL	214	35 (16,4)
Finanzielle Schwierigkeiten; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	11 (14,5)
	1	108	17 (15,7)
	2	54	8 (14,8)
	≥ 3	22	2 (9,1)
Finanzielle Schwierigkeiten; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	108	12 (11,1)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	13 (18,3)
	≥ 6 Monate	81	13 (16,0)
Finanzielle Schwierigkeiten; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	179	25 (14,0)
	≥ 6 Monate	81	13 (16,0)
Finanzielle Schwierigkeiten; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	230	31 (13,5)
	≥ 12 Monate	30	7 (23,3)
Finanzielle Schwierigkeiten; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	179	25 (14,0)
	≥ 6 - < 12 Monate	51	6 (11,8)
	≥ 12 Monate	30	7 (23,3)
Finanzielle Schwierigkeiten; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	94	16 (17,0)
	1	106	17 (16,0)
	2	46	4 (8,7)
	3	14	1 (7,1)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Finanzielle Schwierigkeiten; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	98	12 (12,2)
	≥ 60 ml/min	156	25 (16,0)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Finanzielle Schwierigkeiten; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	142	22 (15,5)
	≥ 1%	118	16 (13,6)
Finanzielle Schwierigkeiten; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	182	30 (16,5)
	≥ 5%	78	8 (10,3)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für „Globaler Gesundheitsstatus“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Globaler Gesundheitsstatus; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	24 (20,3)
	≥ 65 - < 75 Jahre	106	27 (25,5)
	≥ 75 Jahre	37	11 (29,7)
Globaler Gesundheitsstatus; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	24 (20,3)
	≥ 65 Jahre	143	38 (26,6)
Globaler Gesundheitsstatus; Region			
CA209-275	USA	99	21 (21,2)
	Japan	23	6 (26,1)
	Rest der Welt	139	35 (25,2)
Globaler Gesundheitsstatus; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	52 (25,2)
	Weiblich	55	10 (18,2)
Globaler Gesundheitsstatus; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	51 (22,8)
	afroamerikanisch	2	2 (100,0)
	asiatisch	29	8 (27,6)
	andere	2	1 (50,0)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
Globaler Gesundheitsstatus; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	140	37 (26,4)
	1	120	25 (20,8)
Globaler Gesundheitsstatus; Lebermetastasen bei Baseline			

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	Ja	73	16 (21,9)
	Nein	188	46 (24,5)
Globaler Gesundheitsstatus; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	216	46 (21,3)
	Nein	45	16 (35,6)
Globaler Gesundheitsstatus; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	16 (35,6)
	Nein	216	46 (21,3)
Globaler Gesundheitsstatus; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	12 (26,1)
	≥ 10 G/DL	215	50 (23,3)
Globaler Gesundheitsstatus; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	14 (18,4)
	1	108	32 (29,6)
	2	55	12 (21,8)
	≥ 3	22	4 (18,2)
Globaler Gesundheitsstatus; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	28 (25,7)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	12 (16,9)
	≥ 6 Monate	81	22 (27,2)
Globaler Gesundheitsstatus; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	40 (22,2)
	≥ 6 Monate	81	22 (27,2)
Globaler Gesundheitsstatus; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	231	55 (23,8)
	≥ 12 Monate	30	7 (23,3)
Globaler Gesundheitsstatus; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	40 (22,2)
	≥ 6 - < 12 Monate	51	15 (29,4)
	≥ 12 Monate	30	7 (23,3)
Globaler Gesundheitsstatus; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	95	24 (25,3)
	1	106	24 (22,6)
	2	46	13 (28,3)
	3	14	1 (7,1)
Globaler Gesundheitsstatus; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	98	26 (26,5)
	≥ 60 ml/min	157	34 (21,7)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
Globaler Gesundheitsstatus; PD-L1 - Gruppierung 1			

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	< 1%	142	28 (19,7)
	≥ 1%	119	34 (28,6)
Globaler Gesundheitsstatus; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	182	40 (22,0)
	≥ 5%	79	22 (27,8)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für „Physische Funktion“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Physische Funktion; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	16 (13,6)
	≥ 65 - < 75 Jahre	106	25 (23,6)
	≥ 75 Jahre	37	8 (21,6)
Physische Funktion; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	16 (13,6)
	≥ 65 Jahre	143	33 (23,1)
Physische Funktion; Region			
CA209-275	USA	99	17 (17,2)
	Japan	23	5 (21,7)
	Rest der Welt	139	27 (19,4)
Physische Funktion; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	205	40 (19,5)
	Weiblich	56	9 (16,1)
Physische Funktion; Ethnie			
CA209-275	weiß	223	40 (17,9)
	afroamerikanisch	2	2 (100,0)
	asiatisch	30	6 (20,0)
	andere	2	1 (50,0)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
Physische Funktion; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	22 (15,6)
	1	119	27 (22,7)
Physische Funktion; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	72	14 (19,4)
	Nein	189	35 (18,5)
Physische Funktion; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	216	42 (19,4)
	Nein	45	7 (15,6)
Physische Funktion; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	7 (15,6)
	Nein	216	42 (19,4)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Physische Funktion; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	45	10 (22,2)
	≥ 10 G/DL	216	39 (18,1)
Physische Funktion; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	75	12 (16,0)
	1	108	23 (21,3)
	2	56	11 (19,6)
	≥ 3	22	3 (13,6)
Physische Funktion; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	108	24 (22,2)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	10 (14,1)
	≥ 6 Monate	82	15 (18,3)
Physische Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	179	34 (19,0)
	≥ 6 Monate	82	15 (18,3)
Physische Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	231	43 (18,6)
	≥ 12 Monate	30	6 (20,0)
Physische Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	179	34 (19,0)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	9 (17,3)
	≥ 12 Monate	30	6 (20,0)
Physische Funktion; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	12 (12,5)
	1	106	24 (22,6)
	2	46	12 (26,1)
	3	13	1 (7,7)
Physische Funktion; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	0 (0,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	23 (23,2)
	≥ 60 ml/min	156	25 (16,0)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
Physische Funktion; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	21 (14,7)
	≥ 1%	118	28 (23,7)
Physische Funktion; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	182	28 (15,4)
	≥ 5%	79	21 (26,6)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für „Rollenfunktion“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Rollenfunktion; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	16 (13,6)
	≥ 65 - < 75 Jahre	106	22 (20,8)
	≥ 75 Jahre	37	14 (37,8)
Rollenfunktion; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	16 (13,6)
	≥ 65 Jahre	143	36 (25,2)
Rollenfunktion; Region			
CA209-275	USA	99	18 (18,2)
	Japan	23	5 (21,7)
	Rest der Welt	139	29 (20,9)
Rollenfunktion; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	205	43 (21,0)
	Weiblich	56	9 (16,1)
Rollenfunktion; Ethnie			
CA209-275	weiß	223	44 (19,7)
	afroamerikanisch	2	2 (100,0)
	asiatisch	30	6 (20,0)
	andere	2	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
Rollenfunktion; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	141	22 (15,6)
	1	119	30 (25,2)
Rollenfunktion; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	72	16 (22,2)
	Nein	189	36 (19,0)
Rollenfunktion; Viszeralmetastasen bei Baseline⁷			
CA209-275	Ja	216	45 (20,8)
	Nein	45	7 (15,6)
Rollenfunktion; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	7 (15,6)
	Nein	216	45 (20,8)
Rollenfunktion; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	45	14 (31,1)
	≥ 10 G/DL	216	38 (17,6)
Rollenfunktion; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	75	12 (16,0)
	1	108	26 (24,1)
	2	56	12 (21,4)
	≥ 3	22	2 (9,1)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Rollenfunktion; Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	108	22 (20,4)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	14 (19,7)
	≥ 6 Monate	82	16 (19,5)
Rollenfunktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	179	36 (20,1)
	≥ 6 Monate	82	16 (19,5)
Rollenfunktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	231	48 (20,8)
	≥ 12 Monate	30	4 (13,3)
Rollenfunktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	179	36 (20,1)
	≥ 6 - < 12 Monate	52	12 (23,1)
	≥ 12 Monate	30	4 (13,3)
Rollenfunktion; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	96	9 (9,4)
	1	106	27 (25,5)
	2	46	15 (32,6)
	3	13	1 (7,7)
Rollenfunktion; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	99	25 (25,3)
	≥ 60 ml/min	156	26 (16,7)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Rollenfunktion; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	143	21 (14,7)
	≥ 1%	118	31 (26,3)
Rollenfunktion; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	182	28 (15,4)
	≥ 5%	79	24 (30,4)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für „Emotionale Funktion“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Emotionale Funktion; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	22 (18,6)
	≥ 65 - < 75 Jahre	106	20 (18,9)
	≥ 75 Jahre	37	9 (24,3)
Emotionale Funktion; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	22 (18,6)
	≥ 65 Jahre	143	29 (20,3)
Emotionale Funktion; Region			
CA209-275	USA	99	15 (15,2)
	Japan	23	7 (30,4)
	Rest der Welt	139	29 (20,9)
Emotionale Funktion; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	42 (20,4)
	Weiblich	55	9 (16,4)
Emotionale Funktion; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	42 (18,8)
	afroamerikanisch	2	1 (50,0)
	asiatisch	29	7 (24,1)
	andere	2	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
Emotionale Funktion; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	140	27 (19,3)
	1	120	24 (20,0)
Emotionale Funktion; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	13 (17,8)
	Nein	188	38 (20,2)
Emotionale Funktion; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	216	40 (18,5)
	Nein	45	11 (24,4)
Emotionale Funktion; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	11 (24,4)
	Nein	216	40 (18,5)
Emotionale Funktion; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	11 (23,9)
	≥ 10 G/DL	215	40 (18,6)
Emotionale Funktion; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	14 (18,4)
	1	108	24 (22,2)
	2	55	11 (20,0)
	≥ 3	22	2 (9,1)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Emotionale Funktion; Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	26 (23,9)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	11 (15,5)
	≥ 6 Monate	81	14 (17,3)
Emotionale Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	37 (20,6)
	≥ 6 Monate	81	14 (17,3)
Emotionale Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	231	43 (18,6)
	≥ 12 Monate	30	8 (27,7)
Emotionale Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	37 (20,6)
	≥ 6 - < 12 Monate	51	6 (11,8)
	≥ 12 Monate	30	8 (26,7)
Emotionale Funktion; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	95	15 (15,8)
	1	106	26 (24,5)
	2	46	8 (17,4)
	3	14	2 (14,3)
Emotionale Funktion; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	98	24 (24,5)
	≥ 60 ml/min	157	26 (16,6)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Emotionale Funktion; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	142	23 (16,2)
	≥ 1%	119	28 (23,5)
Emotionale Funktion; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	182	32 (17,6)
	≥ 5%	79	19 (24,1)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für „Kognitive Funktion“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Kognitive Funktion; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	118	20 (16,9)
	≥ 65 - < 75 Jahre	106	17 (16,0)
	≥ 75 Jahre	37	5 (13,5)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Kognitive Funktion; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	118	20 (16,9)
	≥ 65 Jahre	143	22 (15,4)
Kognitive Funktion; Region			
CA209-275	USA	99	13 (13,1)
	Japan	23	6 (26,1)
	Rest der Welt	139	23 (16,5)
Kognitive Funktion; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	206	35 (17,0)
	Weiblich	55	7 (12,7)
Kognitive Funktion; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	33 (14,7)
	afroamerikanisch	2	1 (50,0)
	asiatisch	29	7 (24,1)
	andere	2	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
Kognitive Funktion; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	140	22 (15,7)
	1	120	20 (16,7)
Kognitive Funktion; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	9 (12,3)
	Nein	188	33 (17,6)
Kognitive Funktion; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	216	33 (15,3)
	Nein	45	9 (20,0)
Kognitive Funktion; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	9 (20,0)
	Nein	216	33 (15,3)
Kognitive Funktion; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	7 (15,2)
	≥ 10 G/DL	215	35 (16,3)
Kognitive Funktion; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	10 (13,2)
	1	108	15 (13,9)
	2	55	11 (20,0)
	≥ 3	22	6 (27,3)
Kognitive Funktion; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	109	20 (18,3)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	10 (14,1)
	≥ 6 Monate	81	12 (14,8)
Kognitive Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	30 (16,7)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	≥ 6 Monate	81	12 (14,8)
Kognitive Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	231	35 (15,2)
	≥ 12 Monate	30	7 (23,3)
Kognitive Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	30 (16,7)
	≥ 6 - < 12 Monate	51	5 (9,8)
	≥ 12 Monate	30	7 (23,3)
Kognitive Funktion; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	95	15 (15,8)
	1	106	19 (17,9)
	2	46	7 (15,2)
	3	14	1 (7,1)
Kognitive Funktion; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	98	18 (18,4)
	≥ 60 ml/min	157	23 (14,6)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
Kognitive Funktion; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	142	19 (13,4)
	≥ 1%	119	23 (19,3)
Kognitive Funktion; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	182	31 (17,0)
	≥ 5%	79	11 (13,9)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für „Soziale Funktion“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Soziale Funktion; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	117	26 (22,2)
	≥ 65 - < 75 Jahre	106	23 (21,7)
	≥ 75 Jahre	37	9 (24,3)
Soziale Funktion; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	117	26 (22,2)
	≥ 65 Jahre	143	32 (22,4)
Soziale Funktion; Region			
CA209-275	USA	99	23 (23,2)
	Japan	22	6 (27,3)
	Rest der Welt	139	29 (20,9)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Soziale Funktion; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	205	45 (22,0)
	Weiblich	55	13 (23,6)
Soziale Funktion; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	49 (21,9)
	afroamerikanisch	2	2 (100,0)
	asiatisch	28	6 (21,4)
	andere	2	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
Soziale Funktion; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	139	34 (24,5)
	1	120	24 (20,0)
Soziale Funktion; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	11 (15,1)
	Nein	187	47 (25,1)
Soziale Funktion; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	215	43 (20,0)
	Nein	45	15 (33,3)
Soziale Funktion; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	15 (33,3)
	Nein	215	43 (20,0)
Soziale Funktion; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	12 (26,1)
	≥ 10 G/DL	214	46 (21,5)
Soziale Funktion; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	21 (27,6)
	1	108	22 (20,4)
	2	54	12 (22,2)
	≥ 3	22	3 (13,6)
Soziale Funktion; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	108	23 (21,3)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	15 (21,1)
	≥ 6 Monate	81	20 (24,7)
Soziale Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	179	38 (21,2)
	≥ 6 Monate	81	20 (24,7)
Soziale Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	230	50 (21,7)
	≥ 12 Monate	30	8 (26,7)
Soziale Funktion; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	179	38 (21,2)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	≥ 6 - < 12 Monate	51	12 (23,5)
	≥ 12 Monate	30	8 (26,7)
Soziale Funktion; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	94	23 (24,5)
	1	106	24 (22,6)
	2	46	10 (21,7)
	3	14	1 (7,1)
Soziale Funktion; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	0 (0,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	98	22 (22,4)
	≥ 60 ml/min	156	35 (22,4)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
Soziale Funktion; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	142	17 (12,0)
	≥ 1%	118	41 (34,7)
Soziale Funktion; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	182	26 (14,3)
	≥ 5%	78	32 (41,0)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität, Skala für „Finanzielle Schwierigkeiten“ (EORTC QLQ-C30, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Finanzielle Schwierigkeiten; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	117	23 (19,7)
	≥ 65 - < 75 Jahre	106	15 (14,2)
	≥ 75 Jahre	37	5 (13,5)
Finanzielle Schwierigkeiten; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	117	23 (19,7)
	≥ 65 Jahre	143	20 (14,2)
Finanzielle Schwierigkeiten; Region			
CA209-275	USA	99	19 (19,2)
	Japan	22	4 (18,2)
	Rest der Welt	139	20 (14,4)
Finanzielle Schwierigkeiten; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	205	35 (17,1)
	Weiblich	55	8 (14,5)
Finanzielle Schwierigkeiten; Ethnie			
CA209-275	weiß	224	36 (16,1)
	afroamerikanisch	2	2 (100,0)
	asiatisch	28	5 (17,9)
	andere	2	0 (0,0)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
Finanzielle Schwierigkeiten; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	139	27 (19,4)
	1	120	16 (13,3)
Finanzielle Schwierigkeiten; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	6 (8,2)
	Nein	187	37 (19,8)
Finanzielle Schwierigkeiten; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	215	31 (14,4)
	Nein	45	12 (26,7)
Finanzielle Schwierigkeiten; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	45	12 (26,7)
	Nein	215	31 (14,4)
Finanzielle Schwierigkeiten; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	46	3 (6,5)
	≥ 10 G/DL	214	40 (18,7)
Finanzielle Schwierigkeiten; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	76	15 (19,7)
	1	108	15 (13,9)
	2	54	10 (18,5)
	≥ 3	22	3 (13,6)
Finanzielle Schwierigkeiten; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	108	17 (15,7)
	≥ 3 - < 6 Monate	71	13 (18,3)
	≥ 6 Monate	81	13 (16,0)
Finanzielle Schwierigkeiten; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	179	30 (16,8)
	≥ 6 Monate	81	13 (16,0)
Finanzielle Schwierigkeiten; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	230	38 (16,5)
	≥ 12 Monate	30	5 (16,7)
Finanzielle Schwierigkeiten; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	179	30 (16,8)
	≥ 6 - < 12 Monate	51	8 (15,7)
	≥ 12 Monate	30	5 (16,7)
Finanzielle Schwierigkeiten; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	94	21 (22,3)
	1	106	19 (17,9)
	2	46	3 (6,5)
	3	14	0 (0,0)
Finanzielle Schwierigkeiten; Baseline Kreatininausscheidung			

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	< 30 ml/min	5	0 (0,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	98	14 (14,3)
	≥ 60 ml/min	156	28 (17,9)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
Finanzielle Schwierigkeiten; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	142	16 (11,3)
	≥ 1%	118	27 (22,9)
Finanzielle Schwierigkeiten; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	182	22 (12,1)
	≥ 5%	79	21 (26,9)
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Die Berechnung von Effektmaßen und Tests zur Bewertung der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe für den Behandlungseffekt ist aufgrund des einarmigen Designs nicht sinnvoll möglich.

4.3.2.3.3.6.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D-VAS

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D-VAS) tabellarisch wiedergegeben (Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung um 7 oder mehr Millimeter im Vergleich zum Ausgangswert). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt werden in diesem Dossier für die gepoolten Studien CA209-205 und CA209-032 in Bezug auf die Zielpopulation dargestellt, da in den anderen Studien keine Daten zu diesem Endpunkt berichtet werden.

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D-VAS, Patienten mit Verschlechterung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
EQ-5D-VAS; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	117	46 (39,3)
	≥ 65 - < 75 Jahre	105	29 (27,6)
	≥ 75 Jahre	36	13 (36,1)
CA209-032	< 65 Jahre	35	18 (51,4)
	≥ 65 - < 75 Jahre	29	16 (55,2)
	≥ 75 Jahre	7	6 (85,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 65 Jahre	152	64 (42,1)
	≥ 65 - < 75 Jahre	134	45 (33,6)
	≥ 75 Jahre	43	19 (44,2)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
EQ-5D-VAS; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	117	46 (39,3)
	≥ 65 Jahre	141	42 (29,8)
CA209-032	< 65 Jahre	35	18 (51,4)
	≥ 65 Jahre	36	22 (61,1)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 65 Jahre	152	64 (42,1)
	≥ 65 Jahre	177	64 (36,2)
EQ-5D-VAS; Region			
CA209-275	USA	99	25 (25,3)
	Japan	23	13 (56,5)
	Rest der Welt	136	50 (36,8)
CA209-032	USA	52	28 (57,1)
	Japan	0	0 (0,0)
	Rest der Welt	19	12 (54,5)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	USA	151	53 (35,1)
	Japan	23	13 (56,5)
	Rest der Welt	155	62 (40,0)
EQ-5D-VAS; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	204	66 (32,4)
	Weiblich	54	22 (40,7)
CA209-032	Männlich	49	28 (57,1)
	Weiblich	22	12 (54,5)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Männlich	253	94 (37,2)
	Weiblich	76	34 (44,7)
EQ-5D-VAS; Ethnie			
CA209-275	weiß	220	73 (33,2)
	Afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	29	14 (48,3)
	andere	3	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
CA209-032	weiß	66	37 (56,1)
	Afroamerikanisch	4	2 (50,0)
	asiatisch	1	1 (100,0)
	andere	0	0 (0,0)
	nicht berichtet	0	0 (0,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	weiß	286	110 (38,5)
	Afroamerikanisch	6	2 (33,3)
	asiatisch	30	15 (50,0)
	andere	3	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
EQ-5D-VAS; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	137	63 (46,0)
	1	120	25 (20,8)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-032	0	39	22 (56,4)
	1	32	18 (56,3)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	176	85 (48,3)
	1	152	43 (28,3)
EQ-5D-VAS; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	15 (20,5)
	Nein	185	73 (39,5)
CA209-032	Ja	8	5 (62,5)
	Nein	63	35 (55,6)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	81	20 (24,7)
	Nein	248	108 (43,5)
EQ-5D-VAS; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	215	66 (30,7)
	Nein	43	22 (51,2)
CA209-032	Ja	60	33 (55,0)
	Nein	11	7 (63,6)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	275	99 (36,0)
	Nein	54	29 (53,7)
EQ-5D-VAS; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	43	22 (51,2)
	Nein	215	66 (30,7)
CA209-032	Ja	10	7 (70,0)
	Nein	61	33 (54,1)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	53	29 (54,7)
	Nein	276	99 (35,9)
EQ-5D-VAS; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	48	9 (18,8)
	≥ 10 G/DL	210	79 (37,6)
CA209-032	< 10 G/DL	11	7 (63,6)
	≥ 10 G/DL	60	33 (55,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 10 G/DL	59	16 (27,1)
	≥ 10 G/DL	270	112 (41,5)
EQ-5D-VAS; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	74	26 (35,1)
	1	108	37 (34,3)
	2	54	16 (29,6)
	≥ 3	22	9 (40,9)
CA209-032	0	10	5 (50,0)
	1	34	21 (61,8)
	2	16	6 (37,5)
	≥ 3	11	8 (72,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	84	31 (36,9)
	1	142	58 (40,8)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	2	70	22 (31,4)
	≥ 3	33	17 (51,5)
EQ-5D-VAS; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	111	34 (30,6)
	≥ 3 - < 6 Monate	69	30 (43,5)
	≥ 6 Monate	78	24 (30,8)
CA209-032	< 3 Monate	45	25 (55,6)
	≥ 3 - < 6 Monate	9	4 (44,4)
	≥ 6 Monate	17	11 (64,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 3 Monate	156	59 (37,8)
	≥ 3 - < 6 Monate	78	34 (43,6)
	≥ 6 Monate	95	35 (36,8)
EQ-5D-VAS; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	64 (35,6)
	≥ 6 Monate	78	24 (30,8)
CA209-032	< 6 Monate	54	29 (53,7)
	≥ 6 Monate	17	11 (64,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 6 Monate	234	93 (39,7)
	≥ 6 Monate	95	35 (36,8)
EQ-5D-VAS; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	229	76 (33,2)
	≥ 12 Monate	29	12 (41,4)
CA209-032	< 12 Monate	62	35 (56,5)
	≥ 12 Monate	9	5 (55,6)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 12 Monate	291	111 (38,1)
	≥ 12 Monate	38	17 (44,7)
EQ-5D-VAS; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	64 (35,6)
	≥ 6 - < 12 Monate	49	12 (24,5)
	≥ 12 Monate	29	12 (41,4)
CA209-032	< 6 Monate	62	35 (56,5)
	≥ 6 - < 12 Monate	0	0 (0,0)
	≥ 12 Monate	9	5 (55,6)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 6 Monate	242	99 (40,9)
	≥ 6 - < 12 Monate	49	12 (24,5)
	≥ 12 Monate	38	17 (44,7)
EQ-5D-VAS; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	92	47 (51,1)
	1	105	33 (31,4)
	2	46	8 (17,4)
	3	15	0 (0,0)
CA209-032	0	24	15 (62,5)
	1	35	18 (51,4)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	2	8	5 (62,5)
	3	4	2 (50,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	116	62 (53,4)
	1	140	51 (36,4)
	2	54	13 (24,1)
	3	19	2 (10,5)
EQ-5D-VAS; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	97	30 (30,9)
	≥ 60 ml/min	155	56 (36,1)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
CA209-032	< 30 ml/min	0	0 (0,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	21	12 (57,1)
	≥ 60 ml/min	50	28 (56,0)
	nicht berichtet	0	0 (0,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	118	42 (35,6)
	≥ 60 ml/min	205	84 (41,0)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
EQ-5D-VAS; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	141	44 (31,2)
	≥ 1%	117	44 (37,6)
CA209-032	< 1%	36	25 (69,4)
	≥ 1%	24	12 (50,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 1%	177	69 (39,0)
	≥ 1%	141	56 (39,7)
EQ-5D-VAS; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	180	60 (33,3)
	≥ 5%	78	28 (35,9)
CA209-032	< 5%	47	32 (68,1)
	≥ 5%	13	5 (38,5)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 5%	227	92 (40,5)
	≥ 5%	91	33 (36,3)
CA209-032: Datenschnitt November 2016			
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität (EQ-5D-VAS, Patienten mit Verbesserung) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
EQ-5D-VAS; Alter - Gruppierung 1			
CA209-275	< 65 Jahre	117	33 (28,2)
	≥ 65 - < 75 Jahre	105	32 (30,5)
	≥ 75 Jahre	36	18 (50,0)
CA209-032	< 65 Jahre	35	16 (45,7)
	≥ 65 - < 75 Jahre	29	10 (34,5)
	≥ 75 Jahre	7	1 (14,3)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 65 Jahre	152	49 (32,2)
	≥ 65 - < 75 Jahre	134	42 (31,3)
	≥ 75 Jahre	43	19 (44,2)
EQ-5D-VAS; Alter - Gruppierung 2			
CA209-275	< 65 Jahre	117	33 (28,2)
	≥ 65 Jahre	141	50 (35,5)
CA209-032	< 65 Jahre	35	16 (45,7)
	≥ 65 Jahre	36	11 (30,6)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 65 Jahre	152	49 (32,2)
	≥ 65 Jahre	177	61 (34,5)
EQ-5D-VAS; Region			
CA209-275	USA	99	35 (35,4)
	Japan	23	5 (21,7)
	Rest der Welt	136	43 (31,6)
CA209-032	USA	52	21 (40,4)
	Japan	0	0 (0,0)
	Rest der Welt	19	6 (31,6)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	USA	151	56 (37,1)
	Japan	23	5 (21,7)
	Rest der Welt	155	49 (31,6)
EQ-5D-VAS; Geschlecht			
CA209-275	Männlich	204	66 (32,4)
	Weiblich	54	17 (31,5)
CA209-032	Männlich	49	21 (42,9)
	Weiblich	22	6 (27,3)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Männlich	253	87 (34,4)
	Weiblich	76	23 (30,3)
EQ-5D-VAS; Ethnie			
CA209-275	weiß	220	73 (33,2)
	Afroamerikanisch	2	2 (100,0)
	asiatisch	29	7 (24,1)
	andere	3	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-032	weiß	66	23 (34,8)
	Afroamerikanisch	4	3 (75,0)
	asiatisch	1	1 (100,0)
	andere	0	0 (0,0)
	nicht berichtet	0	0 (0,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	weiß	286	96 (33,6)
	afroamerikanisch	6	5 (83,3)
	asiatisch	30	8 (26,7)
	andere	3	0 (0,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
EQ-5D-VAS; Baseline ECOG PS			
CA209-275	0	137	51 (37,2)
	1	120	32 (26,7)
CA209-032	0	39	13 (33,3)
	1	32	14 (43,8)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	176	64 (36,4)
	1	152	46 (30,3)
EQ-5D-VAS; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	73	18 (24,7)
	Nein	185	65 (35,1)
CA209-032	Ja	8	3 (37,5)
	Nein	63	24 (43,8)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	81	21 (25,9)
	Nein	248	89 (35,9)
EQ-5D-VAS; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-275	Ja	215	63 (29,3)
	Nein	43	20 (46,5)
CA209-032	Ja	60	24 (40,0)
	Nein	11	3 (27,3)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	275	87 (31,6)
	Nein	54	23 (42,6)
EQ-5D-VAS; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-275	Ja	43	20 (46,5)
	Nein	215	63 (29,3)
CA209-032	Ja	10	2 (20,0)
	Nein	61	25 (41,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	53	22 (41,5)
	Nein	276	88 (31,9)
EQ-5D-VAS; Baseline Hämoglobin			
CA209-275	< 10 G/DL	48	16 (33,3)
	≥ 10 G/DL	210	67 (31,9)
CA209-032	< 10 G/DL	11	6 (54,5)
	≥ 10 G/DL	60	21 (35,0)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 10 G/DL	59	22 (37,3)
	≥ 10 G/DL	270	88 (32,6)
EQ-5D-VAS; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-275	0	74	21 (28,4)
	1	108	35 (32,4)
	2	54	20 (37,0)
	≥ 3	22	7 (31,8)
CA209-032	0	10	3 (30,0)
	1	34	13 (38,2)
	2	16	8 (50,0)
	≥ 3	11	3 (27,3)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	84	24 (28,6)
	1	142	48 (33,8)
	2	70	28 (40,0)
	≥ 3	33	10 (30,3)
EQ-5D-VAS; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-275	< 3 Monate	111	33 (29,7)
	≥ 3 - < 6 Monate	69	20 (29,0)
	≥ 6 Monate	78	30 (38,5)
CA209-032	< 3 Monate	45	17 (37,8)
	≥ 3 - < 6 Monate	9	3 (33,3)
	≥ 6 Monate	17	7 (41,2)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 3 Monate	156	50 (32,1)
	≥ 3 - < 6 Monate	78	23 (29,5)
	≥ 6 Monate	95	37 (38,9)
EQ-5D-VAS; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-275	< 6 Monate	180	53 (29,4)
	≥ 6 Monate	78	30 (38,5)
CA209-032	< 6 Monate	54	20 (37,0)
	≥ 6 Monate	17	7 (41,2)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 6 Monate	234	73 (31,2)
	≥ 6 Monate	95	37 (38,9)
EQ-5D-VAS; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-275	< 12 Monate	229	69 (30,1)
	≥ 12 Monate	29	14 (48,3)
CA209-032	< 12 Monate	62	22 (35,5)
	≥ 12 Monate	9	5 (55,6)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 12 Monate	291	91 (31,3)
	≥ 12 Monate	38	19 (50,0)
EQ-5D-VAS; Zeit von Abschluß des letzten vorangegangenen Regimes bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-275	< 6 Monate	180	53 (29,4)
	≥ 6 - < 12 Monate	49	16 (32,7)
	≥ 12 Monate	29	14 (48,3)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-032	< 6 Monate	62	22 (35,5)
	≥ 6 - < 12 Monate	0	0 (0,0)
	≥ 12 Monate	9	5 (55,6)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 6 Monate	242	75 (31,0)
	≥ 6 - < 12 Monate	49	16 (32,7)
	≥ 12 Monate	38	19 (50,0)
EQ-5D-VAS; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-275	0	92	35 (38,0)
	1	105	32 (30,5)
	2	46	14 (30,4)
	3	15	2 (13,3)
CA209-032	0	24	6 (25,0)
	1	35	16 (45,7)
	2	8	4 (50,0)
	3	4	1 (25,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	116	41 (35,3)
	1	140	48 (34,3)
	2	54	18 (33,3)
	3	19	3 (15,8)
EQ-5D-VAS; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-275	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	97	34 (35,1)
	≥ 60 ml/min	155	47 (30,3)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
CA209-032	< 30 ml/min	0	0 (0,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	21	8 (38,1)
	≥ 60 ml/min	50	19 (38,0)
	nicht berichtet	0	0 (0,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 30 ml/min	5	1 (20,0)
	≥ 30 - < 60 ml/min	118	42 (35,6)
	≥ 60 ml/min	205	66 (32,2)
	nicht berichtet	1	1 (100,0)
EQ-5D-VAS; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-275	< 1%	141	38 (27,0)
	≥ 1%	117	45 (38,5)
CA209-032	< 1%	36	14 (38,9)
	≥ 1%	24	8 (33,3)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 1%	177	52 (29,4)
	≥ 1%	141	53 (37,6)
EQ-5D-VAS; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-275	< 5%	180	51 (28,3)
	≥ 5%	78	32 (41,0)
CA209-032	< 5%	47	18 (38,3)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	≥ 5%	13	4 (30,8)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 5%	227	69 (30,4)
	≥ 5%	91	36 (39,6)
CA209-032: Datenschnitt November 2016 CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Aus den Subgruppenanalysen ergeben sich konsistente Effekte. Interaktionstests sind aufgrund des einarmigen Designs nicht sinnvoll möglich.

4.3.2.3.3.6.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit

Als Letztes werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit (bis 30 Tage nach Behandlungsende, Auswertung aller erfassten UE (inkl. Progress) dargestellt.

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 bis 30 Tage nach Behandlungsende, Auswertung aller erfassten UE (inkl. Progress) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
UE Grad 3-4; Alter - Gruppierung 1			
CA209-032	< 65 Jahre	36	25 (69,4)
	≥ 65 - < 75 Jahre	30	18 (60,0)
	≥ 75 Jahre	9	7 (77,8)
CA209-275	< 65 Jahre	122	70 (57,4)
	≥ 65 - < 75 Jahre	110	72 (65,5)
	≥ 75 Jahre	38	20 (52,6)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 65 Jahre	158	95 (60,1)
	≥ 65 - < 75 Jahre	140	90 (64,3)
	≥ 75 Jahre	47	27 (57,4)
UE Grad 3-4; Alter - Gruppierung 2			
CA209-032	< 65 Jahre	36	25 (69,4)
	≥ 65 Jahre	39	25 (64,1)
CA209-275	< 65 Jahre	122	70 (57,4)
	≥ 65 Jahre	148	92 (62,2)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 65 Jahre	158	95 (60,1)
	≥ 65 Jahre	187	117 (62,6)
UE Grad 3-4; Region			
CA209-032	USA	56	38 (67,9)
	Rest der Welt	19	12 (63,2)
CA209-275	USA	106	67 (63,2)
	Japan	23	15 (65,2)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	Rest der Welt	141	80 (56,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	USA	162	105 (64,8)
	Japan	23	15 (65,2)
	Rest der Welt	160	92 (57,5)
UE Grad 3-4; Geschlecht			
CA209-032	Männlich	53	37 (69,8)
	Weiblich	22	13 (59,1)
CA209-275	Männlich	211	129 (61,1)
	Weiblich	59	33 (55,9)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Männlich	264	166 (62,9)
	Weiblich	81	46 (56,8)
UE Grad 3-4; Ethnie			
CA209-032	weiß	69	45 (65,2)
	afroamerikanisch	4	4 (100,0)
	asiatisch	1	1 (100,0)
	andere	1	0 (0,0)
CA209-275	weiß	231	137 (59,3)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	21 (70,0)
	andere	3	1 (33,3)
	nicht berichtet	4	3 (75,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	weiß	300	182 (60,7)
	afroamerikanisch	6	4 (66,7)
	asiatisch	31	22 (71,0)
	andere	4	1 (25,0)
	nicht berichtet	4	3 (75,0)
UE Grad 3-4; Baseline ECOG PS			
CA209-032	0	40	27 (67,5)
	1	35	23 (65,7)
CA209-275	0	145	69 (47,6)
	1	124	93 (75,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	185	96 (51,9)
	1	159	116 (73,0)
UE Grad 3-4; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-032	Ja	20	10 (50,0)
	Nein	55	40 (72,7)
CA209-275	Ja	77	44 (57,1)
	Nein	193	118 (61,1)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	97	54 (55,7)
	Nein	248	158 (63,7)
UE Grad 3-4; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-032	Ja	62	39 (62,9)
	Nein	13	11 (84,6)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	Ja	224	136 (60,7)
	Nein	46	26 (56,5)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	286	175 (61,2)
	Nein	59	37 (62,7)
UE Grad 3-4; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-032	Ja	12	10 (83,3)
	Nein	63	40 (63,5)
CA209-275	Ja	46	26 (56,5)
	Nein	224	136 (60,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	58	36 (62,1)
	Nein	287	176 (61,3)
UE Grad 3-4; Baseline Hämoglobin			
CA209-032	< 10 G/DL	11	6 (54,5)
	≥ 10 G/DL	64	44 (68,8)
CA209-275	< 10 G/DL	48	37 (77,1)
	≥ 10 G/DL	222	125 (56,3)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 10 G/DL	59	43 (72,9)
	≥ 10 G/DL	286	169 (59,1)
UE Grad 3-4; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-032	0	11	9 (81,8)
	1	36	23 (63,9)
	2	16	13 (81,3)
	≥ 3	12	5 (41,7)
CA209-275	0	77	44 (57,1)
	1	114	71 (62,3)
	2	57	35 (61,4)
	≥ 3	22	12 (54,5)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	88	53 (60,2)
	1	150	94 (62,7)
	2	73	48 (65,8)
	≥ 3	34	17 (50,0)
UE Grad 3-4; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-032	< 3 Monate	46	33 (71,7)
	3 - < 6 Monate	10	3 (30,0)
	≥ 6 Monate	19	14 (73,7)
CA209-275	< 3 Monate	112	69 (61,6)
	3 - < 6 Monate	73	45 (61,6)
	≥ 6 Monate	85	48 (56,5)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 3 Monate	158	102 (64,6)
	3 - < 6 Monate	83	48 (57,8)
	≥ 6 Monate	104	62 (59,6)
UE Grad 3-4; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-032	< 6 Monate	56	36 (64,3)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	≥ 6 Monate	19	14 (73,7)
CA209-275	< 6 Monate	185	114 (61,6)
	≥ 6 Monate	85	48 (56,5)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 6 Monate	241	150 (62,2)
	≥ 6 Monate	104	62 (59,6)
UE Grad 3-4; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-032	< 12 Monate	65	42 (64,6)
	≥ 12 Monate	10	8 (80,0)
CA209-275	< 12 Monate	240	145 (60,4)
	≥ 12 Monate	30	17 (56,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 12 Monate	305	187 (61,3)
	≥ 12 Monate	40	25 (62,5)
UE Grad 3-4; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-032	< 6 Monate	56	36 (64,3)
	≥ 6 - < 12 Monate	9	6 (66,7)
	≥ 12 Monate	10	8 (80,0)
CA209-275	< 6 Monate	185	114 (61,6)
	≥ 6 - < 12 Monate	55	31 (56,4)
	≥ 12 Monate	30	17 (56,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 6 Monate	241	150 (62,2)
	≥ 6 - < 12 Monate	64	37 (57,8)
	≥ 12 Monate	40	25 (62,5)
UE Grad 3-4; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-032	0	25	18 (72,0)
	1	38	28 (73,7)
	2	8	1 (12,5)
	3	4	3 (75,0)
CA209-275	0	97	45 (46,4)
	1	111	72 (64,9)
	2	47	33 (70,2)
	3	15	12 (80,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	122	63 (51,6)
	1	149	100 (67,1)
	2	55	34 (61,8)
	3	19	15 (78,9)
UE Grad 3-4; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-032	30 - < 60 ml/min	24	15 (62,5)
	≥ 60 ml/min	51	35 (68,6)
CA209-275	< 30 ml/min	5	4 (80,0)
	30 - < 60 ml/min	102	61 (59,8)
	≥ 60 ml/min	162	97 (59,9)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 30 ml/min	5	4 (80,0)
	30 - < 60 ml/min	126	76 (60,3)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	≥ 60 ml/min	213	132 (62,0)
UE Grad 3-4; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-032	< 1%	39	25 (64,1)
	≥ 1%	26	19 (73,1)
CA209-275	< 1%	146	92 (63,0)
	≥ 1%	124	70 (56,5)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 1%	185	117 (63,2)
	≥ 1%	150	89 (59,3)
UE Grad 3-4; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-032	< 5%	51	34 (66,7)
	≥ 5%	14	10 (71,4)
CA209-275	< 5%	187	118 (63,1)
	≥ 5%	83	44 (53,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 5%	238	152 (63,9)
	≥ 5%	97	54 (55,7)
NA = nicht berechenbar			
CA209-032: Datenschnitt November 2016			
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 bis 30 Tage nach Behandlungsende, Auswertung aller erfassten UE (inkl. Progress) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
UE Grad ≥ 3; Alter - Gruppierung 1			
CA209-032	< 65 Jahre	36	25 (69,4)
	≥ 65 - < 75 Jahre	30	18 (60,0)
	≥ 75 Jahre	9	7 (77,8)
CA209-275	< 65 Jahre	122	76 (62,3)
	≥ 65 - < 75 Jahre	110	75 (68,2)
	≥ 75 Jahre	38	21 (55,3)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 65 Jahre	158	101 (63,9)
	≥ 65 - < 75 Jahre	140	93 (66,4)
	≥ 75 Jahre	47	28 (59,6)
UE Grad ≥ 3; Alter - Gruppierung 2			
CA209-032	< 65 Jahre	36	25 (69,4)
	≥ 65 Jahre	39	25 (64,1)
CA209-275	< 65 Jahre	122	76 (62,3)
	≥ 65 Jahre	148	96 (64,9)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 65 Jahre	158	101 (63,9)
	≥ 65 Jahre	187	121 (64,7)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
UE Grad ≥ 3; Region			
CA209-032	USA	56	38 (67,9)
	Rest der Welt	19	12 (63,2)
CA209-275	USA	106	70 (66,0)
	Japan	23	15 (65,2)
	Rest der Welt	141	87 (61,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	USA	162	108 (66,7)
	Japan	23	15 (65,2)
	Rest der Welt	160	99 (61,9)
UE Grad ≥ 3; Geschlecht			
CA209-032	Männlich	53	37 (69,8)
	Weiblich	22	13 (59,1)
CA209-275	Männlich	211	136 (64,5)
	Weiblich	59	36 (61,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Männlich	264	173 (65,5)
	Weiblich	81	49 (60,5)
UE Grad ≥ 3; Ethnie			
CA209-032	weiß	69	45 (65,2)
	afroamerikanisch	4	4 (100,0)
	asiatisch	1	1 (100,0)
	andere	1	0 (0,0)
CA209-275	weiß	231	147 (63,6)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	21 (70,0)
	andere	3	1 (33,3)
	nicht berichtet	4	3 (75,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	weiß	300	192 (64,0)
	afroamerikanisch	6	4 (66,7)
	asiatisch	31	22 (71,0)
	andere	4	1 (25,0)
	nicht berichtet	4	3 (75,0)
UE Grad ≥ 3; Baseline ECOG PS			
CA209-032	0	40	27 (67,5)
	1	35	23 (65,7)
CA209-275	0	145	73 (50,3)
	1	124	98 (79,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	185	100 (54,1)
	1	159	121 (76,1)
UE Grad ≥ 3; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-032	Ja	20	10 (50,0)
	Nein	55	40 (72,7)
CA209-275	Ja	77	50 (64,9)
	Nein	193	122 (63,2)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	97	60 (61,9)
	Nein	248	162 (65,3)
UE Grad \geq 3; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-032	Ja	62	39 (62,9)
	Nein	13	11 (84,6)
CA209-275	Ja	224	146 (65,2)
	Nein	46	26 (56,5)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	286	185 (64,7)
	Nein	59	37 (62,7)
UE Grad \geq 3; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-032	Ja	12	10 (83,3)
	Nein	63	40 (63,5)
CA209-275	Ja	46	26 (56,5)
	Nein	224	146 (65,2)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	58	36 (62,1)
	Nein	287	186 (64,8)
UE Grad \geq 3; Baseline Hämoglobin			
CA209-032	< 10 G/DL	11	6 (54,5)
	\geq 10 G/DL	64	44 (68,8)
CA209-275	< 10 G/DL	48	39 (81,2)
	\geq 10 G/DL	222	133 (59,9)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 10 G/DL	59	45 (76,3)
	\geq 10 G/DL	286	177 (61,9)
UE Grad \geq 3; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-032	0	11	9 (81,8)
	1	36	23 (63,9)
	2	16	13 (81,3)
	\geq 3	12	5 (41,7)
CA209-275	0	77	48 (62,3)
	1	114	74 (64,9)
	2	57	36 (63,2)
	\geq 3	22	14 (63,6)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	88	57 (64,8)
	1	150	97 (64,7)
	2	73	49 (67,1)
	\geq 3	34	19 (55,9)
UE Grad \geq 3; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-032	< 3 Monate	46	33 (71,7)
	3 - < 6 Monate	10	3 (30,0)
	\geq 6 Monate	19	14 (73,7)
CA209-275	< 3 Monate	112	74 (66,1)
	3 - < 6 Monate	73	46 (63,0)
	\geq 6 Monate	85	52 (61,2)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 3 Monate	158	107 (67,7)
	3 - < 6 Monate	83	49 (59,0)
	≥ 6 Monate	104	66 (63,5)
UE Grad ≥ 3; Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-032	< 6 Monate	56	36 (64,3)
	≥ 6 Monate	19	14 (73,7)
CA209-275	< 6 Monate	185	120 (64,9)
	≥ 6 Monate	85	52 (61,2)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 6 Monate	241	156 (64,7)
	≥ 6 Monate	104	66 (63,5)
UE Grad ≥ 3; Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-032	< 12 Monate	65	42 (64,6)
	≥ 12 Monate	10	8 (80,0)
CA209-275	< 12 Monate	240	154 (64,2)
	≥ 12 Monate	30	18 (60,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 12 Monate	305	196 (64,3)
	≥ 12 Monate	40	26 (65,0)
UE Grad ≥ 3; Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-032	< 6 Monate	56	36 (64,3)
	≥ 6 - < 12 Monate	9	6 (66,7)
	≥ 12 Monate	10	8 (80,0)
CA209-275	< 6 Monate	185	120 (64,9)
	≥ 6 - < 12 Monate	55	34 (61,8)
	≥ 12 Monate	30	18 (60,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 6 Monate	241	156 (64,7)
	≥ 6 - < 12 Monate	64	40 (62,5)
	≥ 12 Monate	40	26 (65,0)
UE Grad ≥ 3; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-032	0	25	18 (72,0)
	1	38	28 (73,7)
	2	8	1 (12,5)
	3	4	3 (75,0)
CA209-275	0	97	47 (48,5)
	1	111	75 (67,6)
	2	47	37 (78,7)
	3	15	13 (86,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	122	65 (53,3)
	1	149	103 (69,1)
	2	55	38 (69,1)
	3	19	16 (84,2)
UE Grad ≥ 3; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-032	30 - < 60 ml/min	24	15 (62,5)
	≥ 60 ml/min	51	35 (68,6)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	< 30 ml/min	5	5 (100,0)
	30 - < 60 ml/min	102	66 (64,7)
	≥ 60 ml/min	162	101 (62,3)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 30 ml/min	5	5 (100,0)
	30 - < 60 ml/min	126	81 (64,3)
	≥ 60 ml/min	213	136 (63,8)
UE Grad ≥ 3; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-032	< 1%	39	25 (64,1)
	≥ 1%	26	19 (73,1)
CA209-275	< 1%	146	99 (67,8)
	≥ 1%	124	73 (58,9)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 1%	185	124 (67,0)
	≥ 1%	150	92 (61,3)
UE Grad ≥ 3; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-032	< 5%	51	34 (66,7)
	≥ 5%	14	10 (71,4)
CA209-275	< 5%	187	125 (66,8)
	≥ 5%	83	47 (56,6)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 5%	238	159 (66,8)
	≥ 5%	97	57 (58,8)
NA = nicht berechenbar			
CA209-032: Datenschnitt November 2016			
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende, Auswertung aller erfassten UE (inkl. Progress) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
schwerwiegende UE; Alter - Gruppierung 1			
CA209-032	< 65 Jahre	36	18 (50,0)
	≥ 65 - < 75 Jahre	30	12 (40,0)
	≥ 75 Jahre	9	6 (66,7)
CA209-275	< 65 Jahre	122	69 (56,6)
	≥ 65 - < 75 Jahre	110	65 (59,1)
	≥ 75 Jahre	38	17 (44,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 65 Jahre	158	87 (55,1)
	≥ 65 - < 75 Jahre	140	77 (55,0)
	≥ 75 Jahre	47	23 (48,9)
schwerwiegende UE; Alter - Gruppierung 2			
CA209-032	< 65 Jahre	36	18 (50,0)
	≥ 65 Jahre	39	18 (46,2)
CA209-275	< 65 Jahre	122	69 (56,6)
	≥ 65 Jahre	148	82 (55,4)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 65 Jahre	158	87 (55,1)
	≥ 65 Jahre	187	100 (53,5)
schwerwiegende UE; Region			
CA209-032	USA	56	25 (44,6)
	Rest der Welt	19	11 (57,9)
CA209-275	USA	106	60 (56,6)
	Japan	23	10 (43,5)
	Rest der Welt	141	81 (57,4)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	USA	162	85 (52,5)
	Japan	23	10 (43,5)
	Rest der Welt	160	92 (57,5)
schwerwiegende UE; Geschlecht			
CA209-032	Männlich	53	26 (49,1)
	Weiblich	22	10 (45,5)
CA209-275	Männlich	211	123 (58,3)
	Weiblich	59	28 (47,5)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Männlich	264	149 (56,4)
	Weiblich	81	38 (46,9)
schwerwiegende UE; Ethnie			
CA209-032	weiß	69	32 (46,4)
	afroamerikanisch	4	4 (100,0)
	asiatisch	1	0 (0,0)
	andere	1	0 (0,0)
CA209-275	weiß	231	136 (58,9)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	13 (43,3)
	andere	3	1 (33,3)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	weiß	300	168 (56,0)
	afroamerikanisch	6	4 (66,7)
	asiatisch	31	13 (41,9)
	andere	4	1 (25,0)
	nicht berichtet	4	1 (25,0)
schwerwiegende UE; Baseline ECOG PS			
CA209-032	0	40	18 (45,0)
	1	35	18 (51,4)
CA209-275	0	145	63 (43,4)
	1	124	87 (70,2)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	185	81 (43,8)
	1	159	105 (66,0)
schwerwiegende UE; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-032	Ja	20	8 (40,0)
	Nein	55	28 (50,9)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	Ja	77	49 (63,6)
	Nein	193	102 (52,8)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	97	57 (58,8)
	Nein	248	130 (52,4)
schwerwiegende UE; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-032	Ja	62	30 (48,4)
	Nein	13	6 (46,2)
CA209-275	Ja	224	130 (58,0)
	Nein	46	21 (45,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	286	160 (55,9)
	Nein	59	27 (45,8)
schwerwiegende UE; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-032	Ja	12	5 (41,7)
	Nein	63	31 (49,2)
CA209-275	Ja	46	21 (45,7)
	Nein	224	130 (58,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	58	26 (44,8)
	Nein	287	161 (56,1)
schwerwiegende UE; Baseline Hämoglobin			
CA209-032	< 10 G/DL	11	6 (54,5)
	≥ 10 G/DL	64	30 (46,9)
CA209-275	< 10 G/DL	48	36 (75,0)
	≥ 10 G/DL	222	115 (51,8)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 10 G/DL	59	42 (71,2)
	≥ 10 G/DL	286	145 (50,7)
schwerwiegende UE; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-032	0	11	5 (45,5)
	1	36	16 (44,4)
	2	16	11 (68,8)
	≥ 3	12	4 (33,3)
CA209-275	0	77	48 (62,3)
	1	114	63 (55,3)
	2	57	28 (49,1)
	≥ 3	22	12 (54,5)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	88	53 (60,2)
	1	150	79 (52,7)
	2	73	39 (53,4)
	≥ 3	34	16 (47,1)
schwerwiegende UE; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-032	< 3 Monate	46	22 (47,8)
	3 - < 6 Monate	10	5 (50,0)
	≥ 6 Monate	19	9 (47,4)

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

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	< 3 Monate	112	62 (55,4)
	3 - < 6 Monate	73	41 (56,2)
	≥ 6 Monate	85	48 (56,5)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 3 Monate	158	84 (53,2)
	3 - < 6 Monate	83	46 (55,4)
	≥ 6 Monate	104	57 (54,8)
schwerwiegende UE; Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-032	< 6 Monate	56	27 (48,2)
	≥ 6 Monate	19	9 (47,4)
CA209-275	< 6 Monate	185	103 (55,7)
	≥ 6 Monate	85	48 (56,5)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 6 Monate	241	130 (53,9)
	≥ 6 Monate	104	57 (54,8)
schwerwiegende UE; Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-032	< 12 Monate	65	30 (46,2)
	≥ 12 Monate	10	6 (60,0)
CA209-275	< 12 Monate	240	135 (56,3)
	≥ 12 Monate	30	16 (53,3)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 12 Monate	305	165 (54,1)
	≥ 12 Monate	40	22 (55,0)
schwerwiegende UE; Zeit von Beendung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			
CA209-032	< 6 Monate	56	27 (48,2)
	≥ 6 - < 12 Monate	9	3 (33,3)
	≥ 12 Monate	10	6 (60,0)
CA209-275	< 6 Monate	185	103 (55,7)
	≥ 6 - < 12 Monate	55	32 (58,2)
	≥ 12 Monate	30	16 (53,3)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 6 Monate	241	130 (53,9)
	≥ 6 - < 12 Monate	64	35 (54,7)
	≥ 12 Monate	40	22 (55,0)
schwerwiegende UE; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-032	0	25	11 (44,0)
	1	38	20 (52,6)
	2	8	3 (37,5)
	3	4	2 (50,0)
CA209-275	0	97	38 (39,2)
	1	111	66 (59,5)
	2	47	34 (72,3)
	3	15	13 (86,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	122	49 (40,2)
	1	149	86 (57,7)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
	2	55	37 (67,3)
	3	19	15 (78,9)
schwerwiegende UE; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-032	30 - < 60 ml/min	24	9 (37,5)
	≥ 60 ml/min	51	27 (52,9)
CA209-275	< 30 ml/min	5	4 (80,0)
	30 - < 60 ml/min	102	55 (53,9)
	≥ 60 ml/min	162	92 (56,8)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 30 ml/min	5	4 (80,0)
	30 - < 60 ml/min	126	64 (50,8)
	≥ 60 ml/min	213	119 (55,9)
	nicht berichtet	1	0 (0,0)
schwerwiegende UE; Initialer Tumorursprung			
CA209-032	Harnblase	75	36 (48,0)
CA209-275	Harnblase	193	114 (59,1)
	Nierenbecken, Harnleiter	66	28 (42,4)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Harnblase	268	150 (56,0)
	Nierenbecken, Harnleiter	66	28 (42,4)
schwerwiegende UE; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-032	< 1%	39	16 (41,0)
	≥ 1%	26	15 (57,7)
	unbestimmt	10	5 (50,0)
CA209-275	< 1%	146	82 (56,2)
	≥ 1%	124	69 (55,6)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 1%	185	98 (53,0)
	≥ 1%	150	84 (56,0)
	unbestimmt	10	5 (50,0)
schwerwiegende UE; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-032	< 5%	51	23 (45,1)
	≥ 5%	14	8 (57,1)
	unbestimmt	10	5 (50,0)
CA209-275	< 5%	187	106 (56,7)
	≥ 5%	83	45 (54,2)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 5%	238	129 (54,2)
	≥ 5%	97	53 (54,6)
	unbestimmt	10	5 (50,0)
NA = nicht berechenbar			
CA209-032: Datenschnitt November 2016			
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit: Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende, Auswertung aller erfassten UE (inkl. Progress) aus den Studien mit Nivolumab – weitere Untersuchungen

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
Therapieabbruch wegen UE; Alter - Gruppierung 1			
CA209-032	< 65 Jahre	36	3 (8,3)
	≥ 65 - < 75 Jahre	30	2 (6,7)
	≥ 75 Jahre	9	2 (22,2)
CA209-275	< 65 Jahre	122	23 (18,9)
	≥ 65 - < 75 Jahre	110	30 (27,3)
	≥ 75 Jahre	38	9 (23,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 65 Jahre	158	26 (16,5)
	≥ 65 - < 75 Jahre	140	32 (22,9)
	≥ 75 Jahre	47	11 (23,4)
Therapieabbruch wegen UE; Alter - Gruppierung 2			
CA209-032	< 65 Jahre	36	3 (8,3)
	≥ 65	39	4 (10,3)
CA209-275	< 65 Jahre	122	23 (18,9)
	≥ 65	148	39 (26,4)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 65 Jahre	158	26 (16,5)
	≥ 65	187	43 (23,0)
Therapieabbruch wegen UE; Region			
CA209-032	USA	56	5 (8,9)
	Rest der Welt	19	2 (10,5)
CA209-275	USA	106	22 (20,8)
	Japan	23	8 (34,8)
	Rest der Welt	141	32 (22,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	USA	162	27 (16,7)
	Japan	23	8 (34,8)
	Rest der Welt	160	34 (21,2)
Therapieabbruch wegen UE; Geschlecht			
CA209-032	Männlich	53	6 (11,3)
	Weiblich	22	1 (4,5)
CA209-275	Männlich	211	53 (25,1)
	Weiblich	59	9 (15,3)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Männlich	264	59 (22,3)
	Weiblich	81	10 (12,3)
Therapieabbruch wegen UE; Ethnie			
CA209-032	weiß	69	6 (8,7)
	afroamerikanisch	4	1 (25,0)
	asiatisch	1	0 (0,0)
	andere	1	0 (0,0)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-275	weiß	231	51 (22,1)
	afroamerikanisch	2	0 (0,0)
	asiatisch	30	9 (30,0)
	andere	3	2 (66,7)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	weiß	300	57 (19,0)
	afroamerikanisch	6	1 (16,7)
	asiatisch	31	9 (29,0)
	andere	4	2 (50,0)
	nicht berichtet	4	0 (0,0)
Therapieabbruch wegen UE; Baseline ECOG PS			
CA209-032	0	40	3 (7,5)
	1	35	4 (11,4)
CA209-275	0	145	29 (20,0)
	1	124	32 (25,8)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	185	32 (17,3)
	1	159	36 (22,6)
Therapieabbruch wegen UE; Lebermetastasen bei Baseline			
CA209-032	Ja	20	2 (10,0)
	Nein	55	5 (9,1)
CA209-275	Ja	77	22 (28,6)
	Nein	193	40 (20,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	97	24 (24,7)
	Nein	248	45 (18,1)
Therapieabbruch wegen UE; Viszeralmetastasen bei Baseline			
CA209-032	Ja	62	7 (11,3)
	Nein	13	0 (0,0)
CA209-275	Ja	224	51 (22,8)
	Nein	46	11 (23,9)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	286	58 (20,3)
	Nein	59	11 (18,6)
Therapieabbruch wegen UE; Ausschließlich Lymphknoten bei Baseline			
CA209-032	Ja	12	0 (0,0)
	Nein	63	7 (11,1)
CA209-275	Ja	46	11 (23,9)
	Nein	224	51 (22,8)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	Ja	58	11 (19,0)
	Nein	287	58 (20,2)
Therapieabbruch wegen UE; Baseline Hämoglobin			
CA209-032	< 10 G/DL	11	2 (18,2)
	≥ 10 G/DL	64	5 (7,8)
CA209-275	< 10 G/DL	48	14 (29,2)
	≥ 10 G/DL	222	48 (21,6)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 10 G/DL	59	16 (27,1)
	≥ 10 G/DL	286	53 (18,5)
Therapieabbruch wegen UE; Anzahl vorangegangener Regime in metastasenbildendem Zustand			
CA209-032	0	11	1 (9,1)
	1	36	4 (11,1)
	2	16	1 (6,3)
	≥ 3	12	1 (8,3)
CA209-275	0	77	18 (23,4)
	1	114	30 (26,3)
	2	57	12 (21,1)
	≥ 3	22	2 (9,1)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	88	19 (21,6)
	1	150	34 (22,7)
	2	73	13 (17,8)
	≥ 3	34	3 (8,8)
Therapieabbruch wegen UE; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 1			
CA209-032	< 3 Monate	46	4 (8,7)
	3 - < 6 Monate	10	1 (10,0)
	≥ 6 Monate	19	2 (10,5)
CA209-275	< 3 Monate	112	26 (23,2)
	3 - < 6 Monate	73	17 (23,3)
	≥ 6 Monate	85	19 (22,4)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 3 Monate	158	30 (19,0)
	3 - < 6 Monate	83	18 (21,7)
	≥ 6 Monate	104	21 (20,2)
Therapieabbruch wegen UE; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 2			
CA209-032	< 6 Monate	56	5 (8,9)
	≥ 6 Monate	19	2 (10,5)
CA209-275	< 6 Monate	185	43 (23,2)
	≥ 6 Monate	85	19 (22,4)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 6 Monate	241	48 (19,9)
	≥ 6 Monate	104	21 (20,2)
Therapieabbruch wegen UE; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 3			
CA209-032	< 12 Monate	65	7 (10,8)
	≥ 12 Monate	10	0 (0,0)
CA209-275	< 12 Monate	240	57 (23,8)
	≥ 12 Monate	30	5 (16,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 12 Monate	305	64 (21,0)
	≥ 12 Monate	40	5 (12,5)
Therapieabbruch wegen UE; Zeit von Beendigung des letzten vorangegangenen Regimens bis Studienbehandlung – Gruppierung 4			

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-032	< 6 Monate	56	5 (8,9)
	≥ 6 - < 12 Monate	9	2 (22,2)
	≥ 12 Monate	10	0 (0,0)
CA209-275	< 6 Monate	185	43 (23,2)
	≥ 6 - < 12 Monate	55	14 (25,5)
	≥ 12 Monate	30	5 (16,7)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 6 Monate	241	48 (19,9)
	≥ 6 - < 12 Monate	64	16 (25,0)
	≥ 12 Monate	40	5 (12,5)
Therapieabbruch wegen UE; Anzahl von Bellmunt Risikofaktoren			
CA209-032	0	25	2 (8,0)
	1	38	3 (7,9)
	2	8	1 (12,5)
	3	4	1 (25,0)
CA209-275	0	97	18 (18,6)
	1	111	25 (22,5)
	2	47	13 (27,7)
	3	15	6 (40,0)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	0	122	20 (16,4)
	1	149	28 (18,8)
	2	55	14 (25,5)
	3	19	7 (36,8)
Therapieabbruch wegen UE; Baseline Kreatininausscheidung			
CA209-032	30 - < 60 ml/min	24	1 (4,2)
	≥ 60 ml/min	51	6 (11,8)
CA209-275	< 30 ml/min	5	2 (40,0)
	30 - < 60 ml/min	102	28 (27,5)
	≥ 60 ml/min	162	32 (19,8)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 30 ml/min	5	2 (40,0)
	30 - < 60 ml/min	126	29 (23,0)
	≥ 60 ml/min	213	38 (17,8)
Therapieabbruch wegen UE; PD-L1 - Gruppierung 1			
CA209-032	< 1%	39	2 (5,1)
	≥ 1%	26	3 (11,5)
CA209-275	< 1%	146	35 (24,0)
	≥ 1%	124	27 (21,8)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 1%	185	37 (20,0)
	≥ 1%	150	30 (20,0)
Therapieabbruch wegen UE; PD-L1 - Gruppierung 2			
CA209-032	< 5%	51	5 (9,8)
	≥ 5%	14	0 (0,0)
CA209-275	< 5%	187	45 (24,1)
	≥ 5%	83	17 (20,5)

Studie	Kategorie	N	Ereignisse (%)
CA209-032, CA209-275 gepoolt	< 5%	238	50 (21,0)
	≥ 5%	97	17 (17,5)
NA = nicht berechenbar			
CA209-032: Datenschnitt November 2016			
CA209-275: Datenschnitt September 2016			

Die Berechnung von Effektmaßen und Tests zur Bewertung der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe für den Behandlungseffekt ist aufgrund des einarmigen Designs nicht sinnvoll möglich.

Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie

Nicht zutreffend, da Subgruppenanalysen in den Vergleichsstudien nicht berichtet wurden.

Historischer Vergleich

Nicht zutreffend, da keine Daten zu Subgruppenanalysen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien vorliegen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Für die Anwendung von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit Urothelkarzinom liegen die beiden Studien CA209-275 und CA209-032 vor. In diesen einarmigen Studien wurden insgesamt 348 Patienten in fortgeschrittener Therapiesituation nach platinhaltiger Chemotherapie untersucht. Die Bewertung von Nivolumab erfolgte im Vergleich zu (2):

- Frührezidiv (≤ 6 Monate): Vinflunin
- Spätrezidiv ($> 6-12$ Monate): Vinflunin oder eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

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

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

Die Bewertung von Nivolumab erfolgte auf der Basis aktuelle klinischer Evidenz zu den in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten.

Der G-BA hat für Patienten mit Früh- und Spätrezidiv Vinflunin als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Zusätzlich wurde für Patienten mit Spätrezidiv eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen) vom G-BA benannt.

Für Patienten mit Spätrezidiv konnte in einer systematischen Literatursuche auf allen Evidenzstufen keine geeigneten Vergleichsdaten zur zVT "erneute cisplatinbasierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)" identifiziert werden.

Für Patienten mit Früh- oder Spätrezidiv konnten in einer systematischen Literatursuche geeignete Vergleichsdaten zur zVT "Vinflunin" identifiziert werden. Die dort identifizierten Studien wurden für jeden Endpunkt dargestellt, in einem historischen Vergleich den Nivolumab-Studien gegenübergestellt und zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen.

Weder für Nivolumab noch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien konnte in systematischer Literatur- und Studiensuche Evidenz aus randomisierten, kontrollierten oder anderen vergleichenden Studien identifiziert werden. Entsprechend war kein adjustierter Vergleich möglich. Für einen historischen Vergleich wurden infragekommene Studien nur eingeschlossen, wenn ausreichende Daten zur Beurteilung der Patientenpopulation verfügbar waren, um die Ähnlichkeit der Studien bestimmen zu können.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Im Endpunkt Gesamtüberleben zeigten sich über die beiden Studien hinweg sehr konsistente Ergebnisse mit einem medianen Gesamtüberleben von 9 Monaten (95% KI [7,03; 11,30]) in der gepoolten Analyse mit dem jeweils letzten Datenschnitt. Die Überlebensrate zum Monat 12 lag dabei in der gepoolten Analyse bei 43% (95% KI [37%; 48%]). Im historischen Vergleich zeigte sich ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil für Nivolumab im Vergleich zur Studie Vaughn 2009 zu Vinflunin für Patienten mit Früh- oder Spätrezidiv mit Hazard Ratios von 0,88 (95% KI [0,68; 1,13]) und 0,91 (95% KI [0,72; 1,15]) für den ersten und zweiten Datenschnitt der Vinflunin-Studie. Es besteht somit kein Anhaltspunkt für einen Nachteil von Nivolumab gegenüber der zVT Vinflunin.

In der Studie Bellmunt 2017 wurde das mediane Überleben berichtet. Für die mit Vinflunin-behandelten Patienten lag das mediane Überleben in der ITT Population bei 8,35 Monaten. Damit ergibt sich ein HR von 0,93. Ein 95% Konfidenzintervall konnte nicht berechnet werden, da in der Studie Bellmunt 2017 keine Ereignisraten für die ITT Population berichtet sind. Insgesamt ergibt sich auch hier kein Anhaltspunkt für einen Nachteil von Nivolumab gegenüber der zVT Vinflunin.

In den Subgruppenanalysen zu Nivolumab ist deutlich die Relevanz der Verteilung der Patienten bezüglich des ECOG PS zu sehen. Für Patienten mit einem ECOG PS 0 zu Baseline ergab sich ein medianes Überleben von 15 Monaten, wohingegen Patienten mit ECOG PS 1 zu Baseline ein medianes Überleben von 5 Monaten zeigten. Die Studie Bellmunt 2009 wurde daher als Sensitivitätsanalyse für die zVT Vinflunin herangezogen, da die Verteilung der Patienten nach ECOG PS zu Baseline deutlich von der in den Nivolumab-Studien abwich. Mit einem höheren Anteil Patienten mit ECOG PS 1 in der Bellmunt 2009 war die Prognose in den mit Vinflunin behandelten Patienten schlechter, so dass es zu einer Verzerrung zu Gunsten von Nivolumab kommt. Das mediane Überleben lag in der Studie Bellmunt 2009 für mit Vinflunin-behandelte Patienten bei 6,9 Monaten (95% KI [5,7; 8,0], (8)) und damit deutlich unter dem medianen Überleben der Vinflunin-behandelten Patienten der Studien Vaughn 2009 (Medianes Überleben 8,2 Monate, 95% KI [6,8; 9,6], (6)) und Bellmunt 2017 (Medianes Überleben 8,35 Monate, (7)) und der mit Nivolumab behandelten Patienten (Medianes Überleben 9,0 Monate, 95% KI [7,0; 11,1]). Im Gesamtüberleben zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber dem in der Studie Bellmunt 2009 berichteten Überlebenszeit, der allerdings wegen der Verzerrung nicht interpretierbar ist (HR = 0,77, 95% KI [0,63; 0,93]).

Morbidität

EORTC QLQ-C30

Daten zu den Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 liegen nur für die Studie CA209-275 vor. Die Anteile an Patienten mit Verschlechterung und Verbesserung liegen pro Symptomskala in einem ähnlichen Rahmen. Formal lässt sich aufgrund des einarmigen Studiendesigns und fehlender Vergleichsdaten kein Nachweis eines Zusatznutzens führen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Daten zu den Lebensqualitätsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 liegen nur für die Studie CA209-275 vor. Die Anteile an Patienten mit Verschlechterung und Verbesserung liegen pro Skala in einem ähnlichen Rahmen. Formal lässt sich aufgrund des einarmigen Studiendesigns und fehlender Vergleichsdaten kein Nachweis eines Zusatznutzens führen.

EQ-5D-VAS

Zur Bewertung der Lebensqualität gemäß EQ-5D-VAS wurden die Zeiten bis zur Verschlechterung und bis zur Verbesserung um 7 bzw. 10 oder mehr Punkte im Vergleich zum Ausgangswert dargestellt. Die Anteile an Patienten die eine Verschlechterung und Verbesserung mit dem EQ-5D-VAS angegeben haben, liegen in einem ähnlichen Rahmen. Formal lässt sich aufgrund des einarmigen Studiendesigns und fehlender Vergleichsdaten kein Nachweis eines Zusatznutzens führen.

Verträglichkeit

Für die zVT Vinflunin lagen Daten aus den Studie Vaughn 2009 und Bellmunt 2017 zur Verträglichkeit vor, welche im historischen Vergleich den Ergebnissen der Nivolumab-Studien gegenübergestellt wurden. Dabei wurden für Nivolumab die Analysen für die einzelnen UE erstellt, die für Vinflunin berichtet wurden. Zur Bewertung des historischen Vergleichs bezüglich der unerwünschten Ereignisse lagen für die zVT nur Inzidenzraten für die UE-Kategorien und einzelnen UE vor. Für die Bewertung der Inzidenzraten und für die Interpretation der Inzidenzeffektmaße ist dabei zu untersuchen, ob sich die Beobachtungszeiten der UE relevant unterscheiden. Da die Beobachtungszeiten in den Publikationen zur zVT nicht berichtet sind, wurde das jeweilige mediane PFS als Approximation für die Beobachtungszeit herangezogen. Es wird dabei davon ausgegangen, dass mit Progression die Behandlung mit der Studienmedikation beendet wurde und somit auch die Nachbeobachtung der UE entweder direkt oder mit einem Zeitfenster von +30 Tagen

beendet wurde. In den Studien zu Nivolumab lag das mediane PFS im Bereich von 2,0 bis 2,6 Monaten, für die Studie Vaughn 2009 bei 2,8 Monaten, für die Studie Bellmunt 2017 bei 1,8 Monaten. Die Studien unterschieden sich im medianen PFS nicht relevant. In allen Studien wurden die UE bis 30 Tage nach letzter Dosis des Prüfmedikaments erhoben. Damit ist eine hinreichende Ähnlichkeit der Beobachtungszeiten für die UE gegeben, so dass Ergebnisse mit dramatischem Ausmaß durch etwaige Abweichungen der Beobachtungsdauer nicht in Frage gestellt werden.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des historischen Vergleichs zusammengefasst.

Tabelle 4-140: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende – weitere Untersuchungen

UE Kategorien	Inzidenzraten		RR [95% KI]
	Nivolumab ^(a) (N=345)	Vinflunin (N=151)	Historischer Vergleich
UE mit CTCAE Grad 3-4	212 (61%)	121 (80%)	0,77 [0,68; 0,86]
Schwerwiegende UE	187 (54%)	77 (51%)	1,06 [0,88; 1,28]
Therapieabbruch wegen UE	69 (20%)	36 (19%) ^b	1,02 [0,71; 1,47]
Einzel-UE mit CTCAE Grad 3-4			
Anämie	26 (8%)	23 (16%)	0,48 [0,29; 0,82]
Febrile Neutropenie	0 (0%)	10 (7%)	0,02 [0,00; 0,35]
Leukopenie	0 (0%)	73 (49%)	0,00 [0,00; 0,05]
Neutropenie	2 (1%)	86 (58%)	0,01 [0,00; 0,04]
Thrombozytopenie	2 (1%)	5 (3%)	0,17 [0,03; 0,87]
Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie	0 (0%)	5 (3%)	0,04 [0,00; 0,72]
(a) gepoolte Analyse der Studien CA209-032 und CA209-275			
(b) gepoolte Analyse der Studien Vaughn 2009 (N=151) und Bellmunt 2017 (N=35)			

Insgesamt ergeben sich damit signifikante Vorteile in den UE mit Grad 3 und 4, den Einzel-UE mit Grad 3 und 4 Anämie, febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie sowie im Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie. Bei

den UE Leukopenie und Neutropenie ist der Effekt so groß, dass man von dramatischen Effekten ausgehen kann, die nicht durch die Verzerrung im historischen Vergleich erklärbar sind. In den schwerwiegenden UE und den Therapieabbrüchen wegen UE zeigen sich keine Unterschiede zwischen Nivolumab und Vinflunin im historischen Vergleich.

Als Sensitivitätsanalyse wurde die Studie Bellmunt 2009 für die zVT Vinflunin herangezogen, in der die Verteilung der Patienten nach ECOG PS zu Baseline deutlich von der in den Nivolumab-Studien abwich. In der einzigen in der Studie Bellmunt 2009 berichteten UE-Kategorie Abbruch wegen UE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und Vinflunin. Die Abbruchrate wegen UE lag in der Studie Bellmunt 2009 bei 21% (86 von 404 Patienten, (8)), für die Nivolumab-Studien bei 20% (69 von 348 Patienten), das RR lag bei 0,93 (95% KI [0,70; 1,23]).

Subgruppenanalysen

Es wurden deskriptive Subgruppenanalysen für die Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt. Für ergänzend dargestellte Endpunkte werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Subgruppenanalysen werden nur für die gepoolten Daten von Nivolumab für den zweiten Datenschnitt dargestellt. Die Berechnung von Effektmaßen und Tests zur Bewertung der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe für den Behandlungseffekt ist aufgrund des einarmigen Designs nicht sinnvoll möglich. Für die definierten Vergleichstherapien konnten keine geeigneten berichteten Daten oder Subgruppenanalysen identifiziert werden, so dass ein historischer Vergleich nicht möglich war.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (Früh- und Spätrezidiv: Vinflunin; Spätrezidiv: erneute cisplatinbasierte Chemotherapie (für Patienten, die, abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen; siehe Abschnitt 4.2.1) lagen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine Daten aus randomisierten oder direkt vergleichenden Studien vor. Die Gesamtpopulation der mit Nivolumab behandelten Patienten wurde auf der Basis der gepoolten Patientendaten der einarmigen Studie CA209-275 und dem Teil der einarmigen Studie CA209-032, der im Urothelkarzinom durchgeführt wurde, dargestellt. In der vorliegenden Therapiesituation nach platinhaltiger Chemotherapie ließen sich nur für die zVT

Vinflunin geeignete Vergleichsdaten identifizieren. Basierend hierauf wurde zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber einer Therapie mit Vinflunin bei Früh- und Spätrezidiv ein historischer Vergleich durchgeführt. Die Grundlage des historischen Vergleichs bilden die in Tabelle 4-32 genannten Studien.

Gemäß § 11 des 2. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA handelt es sich bei den beiden einarmigen Interventionsstudien CA209-275 und CA209-032 um Studien des Evidenzlevels IV. Die für den historischen Vergleich herangezogenen Therapiearme der identifizierten Studien sind prospektiv geplante, klinische Studien, die zum Teil einarmig durchgeführt wurden, zum Teil zweiarmig, wobei nur ein Therapiearm herangezogen wurde. Daher ist der Vergleich dem Evidenzlevel IV zuzuordnen.

Studienqualität

CA209-275 und CA209-032

Die Studien CA209-275 und CA209-032 sind einarmige prospektive multizentrische Interventionsstudien, die die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie untersuchen.

Beide Studien wurden entsprechend der Vorgaben von ICH/GCP durchgeführt. Zur Sicherung einer hohen Datenqualität und -validität in den Studien wurden die erhobenen Patientendaten während der gesamten Studiendauer kontinuierlich monitoriert. Ferner wurden Audits und eine Inspektion durchgeführt. Die Beurteilung der Tumorbefunde zur Erhebung von Wirksamkeitsendpunkten erfolgte in der Studie CA209-275 für beide Datenschnitte durch ein verblindetes und unabhängiges Komitee. In der Studie CA209-032 erfolgte die Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte für beide Datenschnitte durch den Prüfarzt.

Bedingt durch das Studiendesign wurde das Verzerrungspotenzial weder auf Studien- noch auf Endpunktebene beurteilt. Aus den Studiendokumenten gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Zu allen im SAP und Studienprotokoll a priori geplanten Analysen wurden in den Studienberichten Ergebnisse entsprechend der Verfügbarkeit zum jeweiligen Datenschnitt präsentiert. Auch sonstige Aspekte, die die Aussagekraft der Studiendaten beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert.

Studien zur zVT „Früh- und Spätrezidiv: Vinflunin“**Vaughn 2009**

Die Studie Vaughn 2009 war eine einarmige klinische Phase II Studie mit Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie (Erstlinientherapie).

Die Studie wurde entsprechend der Vorgaben von ICH/GCP durchgeführt. Zur Sicherung einer hohen Datenqualität und -validität in der Studie wurden die erhobenen Patientendaten während der gesamten Studiendauer kontinuierlich monitoriert.

Bedingt durch das Studiendesign wurde das Verzerrungspotenzial weder auf Studien- noch auf Endpunktebene beurteilt.

Bellmunt 2009

Die Studie Bellmunt 2009 war eine zweiarmige klinische Phase III Studie mit Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie (Erstlinientherapie) zum Vergleich von Vinflunin gegenüber Best Supportive Care (hier nicht relevant).

Die Studie wurde entsprechend der Vorgaben von ICH/GCP durchgeführt. Zur Sicherung einer hohen Datenqualität und -validität in der Studie wurden die erhobenen Patientendaten während der gesamten Studiendauer kontinuierlich monitoriert.

Bedingt durch das Studiendesign wurde das Verzerrungspotenzial weder auf Studien- noch auf Endpunktebene beurteilt.

Bezüglich des ECOG PS zeigte sich eine deutlich unterschiedliche Verteilung zu Gunsten von Nivolumab. In der Studie Bellmunt 2009 waren 28% der Patienten mit ECOG PS 0 und 72% der Patienten mit ECOG PS 1. Damit hätten die Patienten der Studie Bellmunt 2009 tendenziell eine schlechtere Prognose als die in den Nivolumab Studien mit einem Anteil von 54% mit ECOG PS 0 und 46% mit ECOG PS 1, so dass die Schätzungen im historischen Vergleich eher zu Gunsten von Nivolumab verzerrt wären. So zeigt sich für Nivolumab in der gepoolten Subgruppenanalyse im Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten mit einem ECOG PS 0 und 1 ein medianes Überleben von 15 und 5 Monaten (siehe Tabelle 4-103). Bezüglich der übrigen Parameter zeigten sich keine deutlichen Unterschiede. Wegen der Relevanz des ECOG PS als prognostischer Faktor wurden die Ergebnisse der Studie Bellmunt 2009 daher im historischen Vergleich nur als Sensitivitätsanalyse dargestellt und wird nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

Bellmunt 2017

Die Studie Bellmunt 2017 war eine zweiarmige klinische Phase II/III Studie mit Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer

platinhaltigen Chemotherapie (Erstlinientherapie) zum Vergleich von Cabazitaxel (hier nicht relevant) gegen Vinflunin.

Die Studie wurde entsprechend der Vorgaben von ICH/GCP durchgeführt. Zur Sicherung einer hohen Datenqualität und -validität in der Studie wurden die erhobenen Patientendaten während der gesamten Studiendauer kontinuierlich monitoriert.

Bedingt durch das Studiendesign wurde das Verzerrungspotenzial weder auf Studien- noch auf Endpunktebene beurteilt.

Historischer Vergleich

Ein Vergleich basierend auf einarmigen Studien ist methodenbedingt potenziell hoch verzerrt (3). Die eingeschlossenen Populationen sind jedoch ausreichend gut charakterisiert. Die Studien wurden bzgl. der Studienpopulationen und der erhobenen Endpunkte als ausreichend ähnlich beurteilt, so dass ein historischer Vergleich und vergleichende Aussagen mit eingeschränkter Ergebnissicherheit möglich sind, wenn große Effekte bestehen.

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 den Studien CA209-275, CA209-032 sowie den Studien zur zVT Vinflunin bei Früh- und Spätrezidiv für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der vergleichenden Nachweise ist methodenbedingt eingeschränkt. Aufgrund der Eigenschaften der Studien (Abschnitt 4.4.1) und der Ergebnisse ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens folgendermaßen zu klassifizieren:

- Für alle Endpunkte als Anhaltspunkt aufgrund der Limitationen des historischen Vergleichs

In Tabelle 4-141 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von 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 4-141: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt weitere Untersuchungen	Nivolumab⁽¹⁾ bzw. Nivolumab vs. zVT Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben (OS)	Nivolumab vs. Vinflunin ⁽²⁾ : HR = 0,88 [0,68; 1,13] (Vaughn 2009, 1. Datenschnitt) HR = 0,91 [0,72; 1,15] (Vaughn 2009, 2. Datenschnitt) HR = 0,93 [NA; NA] (Bellmunt 2017)	Zusatznutzen: Nicht belegt
Morbidität: EORTC QLQ-C30		
EORTC QLQ-C30	Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)⁽³⁾ Nivolumab (CA209-275): Fatigue 96 (37%); 83 (32%) Übelkeit und Erbrechen 45 (17%); 30 (12%) Schmerz 66 (25%); 76 (29%) Atemnot 57 (22%); 43 (16%) Insomnie 64 (24%); 53 (20%) Appetitverlust 63 (24%); 44 (17%) Obstipation 52 (20%); 48 (18%) Diarrhoe 35 (13%); 28 (11%)	Zusatznutzen: Nicht nachgewiesen ⁽⁵⁾

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30		
EORTC QLQ-C30	<p>Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)⁽³⁾ Nivolumab (CA209-275):</p> <p>Globaler Gesundheitszustand 80 (31%); 62 (24%) Physisches Funktionsniveau 68 (26%); 49 (19%) Rollen Funktionsniveau 86 (33%); 52 (20%) Emotionales Funktionsniveau 48 (18%); 51 (20%) Kognitives Funktionsniveau 74 (28%); 42 (16%) Soziales Funktionsniveau 69 (27%); 58 (22%) Finanzielle Schwierigkeiten 38 (15%); 43 (17%)</p>	Zusatznutzen: Nicht nachgewiesen ⁽⁵⁾
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D-VAS		
EQ-5D-VAS	<p>Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)⁽³⁾ Nivolumab (CA209-275 und CA209-032): EQ5D-VAS 128 (39%); 110 (33%)</p>	Zusatznutzen: Nicht nachgewiesen ⁽⁵⁾
Verträglichkeit		
UE mit CTCAE Grad 3-4 ⁽⁴⁾	<p>Nivolumab vs. Vinflunin⁽⁶⁾: 61% vs. 80%; RR = 0,77 [0,68; 0,86] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p>	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
SUE	<p>Nivolumab vs. Vinflunin⁽⁶⁾: 54% vs. 51%; RR = 1,06 [0,88; 1,28]</p>	Zusatznutzen: Nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE	<p>Nivolumab vs. Vinflunin⁽⁷⁾: 20% vs. 19%; RR = 1,02 [0,71; 1,47]</p>	Zusatznutzen: Nicht belegt
Anämie mit CTCAE Grad 3-4	<p>Nivolumab vs. Vinflunin⁽⁶⁾: 8% vs. 16%; RR = 0,48 [0,29; 0,82] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p>	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Febrile Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4	<p>Nivolumab vs. Vinflunin⁽⁶⁾: 0% vs. 7%; RR = 0,02 [0,00; 0,35] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p>	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Leukopenie mit CTCAE Grad 3-4	<p>Nivolumab vs. Vinflunin⁽⁶⁾: 0% vs. 49%; RR = 0,00 [0,00; 0,05] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p>	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich, dramatischer Effekt
Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4	<p>Nivolumab vs. Vinflunin⁽⁶⁾: 1% vs. 58%; RR = 0,01 [0,00; 0,04] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p>	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich, dramatischer Effekt
Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3-4	<p>Nivolumab vs. Vinflunin⁽⁶⁾: 1% vs. 3%; RR = 0,17 [0,03; 0,87] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p>	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Therapieabbruch wegen febriler Neutropenie	<p>Nivolumab vs. Vinflunin⁽⁶⁾: 0% vs. 0%; RR = 0,44 [0,01; 22,04]</p>	Zusatznutzen: Nicht belegt

Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie	Nivolumab vs. Vinflunin ⁽⁶⁾ : 0% vs. 5%; RR = 0,04 [0,00; 0,72] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
<p>EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar; RR = Relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala; zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>(1) Daten nur zu Nivolumab, wenn keine geeigneten Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden konnten.</p> <p>(2) Die Hazard Ratios basieren auf den Angaben zum medianen Überleben, da keine individuellen Patientendaten für die Vinflunin-Studien vorlagen und die Kaplan-Meier Plots keine Extraktion der Daten zuließen. Bei Fehlen der Anzahl Ereignisse konnte kein 95%-Konfidenzintervall für das HR berechnet werden.</p> <p>(3) Als Response-Kriterium wurde für den EORTC QLQ-C30 für alle Einzelskalen 10 verwendet, beim EQ-5D-VAS wurden 7 mm verwendet.</p> <p>(4) Berücksichtigung des Ereignisses mit dem höchsten Schweregrad.</p> <p>(5) Ableitung eines Zusatznutzens nicht möglich, da keine Daten zur zVT vorliegen.</p> <p>(6) Daten für Vinflunin aus der Studie Vaughn 2009.</p> <p>(7) Daten für Vinflunin aus den Studien Vaughn 2009 und Bellmunt 2017.</p>		

Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT Vinflunin für Patienten mit Früh- und Spätrezidiv

Der G-BA hat für die gesamte Population, d.h. für die Patienten mit Früh- und Spätrezidiv nach platinhaltiger Chemotherapie, Vinflunin als zVT bestimmt. Zusätzlich wurde für die Population mit Spätrezidiv (> 6-12 Monate) als weitere zVT eine erneute cisplatinbasierte Chemotherapie für Patienten, die, abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie für eine solche in Frage kommen, definiert.

Für Vinflunin wurden für den historischen Vergleich geeignete Studien identifiziert, so dass die gesamte Population durch den historischen Vergleich abgedeckt ist (Vaughn 2009 (6) und Bellmunt 2017 (7) für die Hauptanalyse und Bellmunt 2009 (8) für eine Sensitivitätsanalyse). Für die zusätzlich vom G-BA definierte zVT der erneuten cisplatinbasierten Chemotherapie in der Teilpopulation der Patienten mit Spätrezidiv wurden keine geeigneten Studien für einen historischen Vergleich identifiziert. Daher basiert die Herleitung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zVT in diesem Dossier auf der Gesamtpopulation im Vergleich zu Vinflunin.

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Der historische Vergleich zu Vinflunin der gepoolten Daten aus den Studien CA209-275 und CA209-032 zeigt einen numerischen Vorteil zu Gunsten von Nivolumab gegenüber beiden Datenschnitten der Studie Vaughn 2009. Insgesamt lässt sich kein Zusatznutzen aus den

Ergebnissen zum Gesamtüberleben ableiten. In der Studie Bellmunt 2017 wurde das mediane Überleben berichtet. Für die mit Vinflunin behandelten Patienten lag das mediane Überleben in der ITT Population bei 8,35 Monaten. Damit ergibt sich ein HR von 0,93. Ein 95%-Konfidenzintervall konnte nicht berechnet werden, da in der Studie Bellmunt 2017 keine Ereignisraten für die ITT Population berichtet sind. Es besteht somit auf Grund der numerischen Vorteile für Nivolumab kein Anhaltspunkt für einen Nachteil von Nivolumab gegenüber der zVT Vinflunin. Die Sensitivitätsanalysen zeigen die Robustheit der Ergebnisse.

Morbidität

EORTC QLQ-C30

In der Responderanalyse zeigten in den meisten Skalen ähnlich viele Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung wie Verbesserung. Vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation sowie einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität sind mindestens gleichbleibende Morbiditätsskalen für den Patienten bedeutsam und die Patienten profitieren von einer Therapie mit Nivolumab. **Aufgrund fehlender Daten zur Morbidität für die zVT lässt sich ein Zusatznutzen aus formellen Gründen nicht ableiten.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 zeigten sich im Zeitverlauf mit Nivolumab ähnlich viele Patienten mit Verschlechterung wie Verbesserung zum Ausgangswert. Vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation sowie einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität ist eine mindestens gleichbleibende Lebensqualität für den Patienten bedeutsam und die Patienten profitieren von einer Therapie mit Nivolumab. **Aufgrund fehlender Daten zur Lebensqualität für die zVT lässt sich ein Zusatznutzen aus formellen Gründen nicht ableiten.**

EQ-5D-VAS

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 werden durch die Ergebnisse der EQ-5D-VAS bestätigt. Auch hier geben ähnlich viele Patienten im Studienverlauf bei der Behandlung mit Nivolumab eine Verschlechterung wie Verbesserung der Lebensqualität. Vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation sowie einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität ist eine mindestens gleichbleibende Lebensqualität für den Patienten bedeutsam und die Patienten profitieren von einer Therapie mit Nivolumab. **Aufgrund fehlender Daten zur Lebensqualität für die zVT lässt sich ein Zusatznutzen aus formellen Gründen nicht ableiten.**

Verträglichkeit

Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab und der zVT wurde im historischen Vergleich untersucht. Dabei wurden neben den Standardkategorien alle einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 und mit Therapieabbruch wegen einzelner UE untersucht, die für Vinflunin berichtet wurden. Anhand des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) als Approximation für die Behandlungsdauer in den Vinflunin-Studien und der Beobachtungszeit der UE bis 30 Tage nach letzter Dosis der Prüfmedikation in allen Studien kann in den Studien zu Nivolumab und Vinflunin auf sehr ähnliche Beobachtungszeiten für die UE geschlossen werden, so dass die Inzidenzraten und im historischen Vergleich berechneten Effektmaße eine Interpretation und Herleitung eines Zusatznutzens erlauben.

In den UE mit CTCAE Grad 3-4 und den einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 Anämie, Thrombozytopenie und Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie zeigten sich Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen, im einzelnen UE febrile Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4 ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und in den einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 Leukopenie und Neutropenie jeweils ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, der als dramatischer Effekt klassifiziert werden kann.

Solche dramatischen Effekte sind nicht allein durch ein hohes Verzerrungspotenzial im historischen Vergleich erklärbar. Aufgrund des methodisch grundsätzlich gegebenen Verzerrungspotenzials durch den historischen Vergleich kann als Ergebnissicherheit nur ein Anhaltspunkt abgeleitet werden. Aufgrund der Vielzahl an UE mit CTCAE Grad 3-4 mit einem beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen und zwei einzelnen UE mit einem dramatischen Effekt wird daher ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für die Verträglichkeit** abgeleitet.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6) sind die Berechnung von Effektmaßen und Tests zur Bewertung der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe für den Behandlungseffekt aufgrund des einarmigen Designs für die Nivolumab-Studien nicht sinnvoll möglich. Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der zVT lässt sich insgesamt formal kein Zusatznutzen ableiten.

Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit Früh- oder Spätrezidiv während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zVT sind die in der folgenden Tabelle zusammengefassten Ergebnisse maßgeblich.

Tabelle 4-142: Zusammenfassung der Bewertungen zum Zusatznutzen über die Endpunkte hinweg

Zusatznutzen von Nivolumab	Größerer Schaden durch Nivolumab
Erheblicher Zusatznutzen (Anhaltspunkt), dramatischer Effekt <ul style="list-style-type: none"> • Leukopenie mit CTCAE Grad 3-4 • Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4 	-
Erheblicher Zusatznutzen (Anhaltspunkt) <ul style="list-style-type: none"> • Febrile Neutropenie mit CTCAE Grad 3-4 	-
Beträchtlicher Zusatznutzen (Anhaltspunkt) <ul style="list-style-type: none"> • UE mit CTCAE Grad 3-4 • Anämie mit CTCAE Grad 3-4 • Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3-4 • Therapieabbruch wegen schwerer Neutropenie/Leukopenie 	-

Insgesamt ergibt sich für die Kategorie Mortalität ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil zu Gunsten von Nivolumab. Die Morbidität wird anhand der im EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptome und die Lebensqualität anhand der Funktionsklassen des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D-VAS berichtet. Beide können für die Herleitung des Zusatznutzens nicht bewertet werden, da keine Daten für die zVT Vinflunin vorliegen. Daneben ergeben sich Zusatznutzen in diversen einzelnen UE mit CTCAE Grad 3-4 mit Ausmaßen erheblich und beträchtlich, die in den Einzel-UE mit CTCAE Grad 3-4 Leukopenie und Neutropenie als dramatisch eingestuft werden. Da der Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab auf einem historischen Vergleich beruht, wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt gewertet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

In der Gesamtschau ergibt sich für die gesamte Population der Patienten mit Früh- und Spätrezidiv ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom auf Basis der dramatischen Verbesserung der Verträglichkeit. Es handelt sich um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Vinflunin“ bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere durch eine deutlich verbesserte Verträglichkeit.

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 4-143: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie gemäß der Fachinformation von Nivolumab <i>Patienten mit Früh- oder Spätrezidiv während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie - Vinflunin – Gesamte Population</i>	erheblich ^(a) (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)
(a) Zusatznutzen gegenüber der zVT Vinflunin für Patienten mit Früh- oder Spätrezidiv während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie. Für die zVT Cisplatin für Patienten mit Spätrezidiv lagen keine Daten vor.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Für Nivolumab und die zVT Vinflunin wurden in den Literaturrecherchen keine RCT in der zu bewertenden Indikation identifiziert. Somit konnten weder direkt vergleichenden RCT noch adjustierte indirekte Vergleiche dargestellt werden. Für die zu bewertende Indikation

lagen ausschließlich einarmige Studien sowohl für Nivolumab als auch für die zVT Vinflunin für Patienten mit Früh- oder Spätrezidiv vor. Diese Studien haben somit den höchsten Evidenzgrad und sind daher im Dossier in Modul 4 ausführlich als weitere Unterlagen zusammen mit einem historischen Vergleich dargestellt. Die Herleitung des Zusatznutzens basiert dabei auf dem historischen Vergleich der einarmigen Studien zu Nivolumab und der zVT Vinflunin.

Für die zVT Cisplatin für Patienten mit Spätrezidiv wurden keine Studien in der relevanten Indikation und Population identifiziert.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der

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.

entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie CA209-275

- Studienbericht (25, 26)
- Studienregistereinträge (14-16)
- Publikationen (27)
- Post-hoc-Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier
 - Abschnitt 4.3.2.3

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Studie CA209-032

- Studienbericht (28)
- Studienregistereinträge (17)
- Publikationen (29)
- Post-hoc-Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier
 - Abschnitt 4.3.2.3

Studie Vaughn 2009

- Publikation (6)
- Studienregistereinträge (18, 19)

Studie Bellmunt 2009

- Publikation (8)
- Studienregistereinträge (20, 21)

Studie Bellmunt 2017

- Publikation (7)
- Studienregistereinträge (22-24)

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 (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 6.2017. [Aufgerufen am 26.06.2017]. URL: www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-074 Nivolumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms. 2016.

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015 [online]. 2015. [Aufgerufen am 25.01.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [online]. 2013. [Aufgerufen am 02.05.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [online]. 2013. [Aufgerufen am 02.05.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
6. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, Pili R, Petrylak D, Sternberg CN, et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer*. 2009;115(18):4110-7.
7. Bellmunt J, Kerst JM, Vázquez F, Morales-Barrera R, Grande E, Medina A, et al. A randomized Phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). *Ann Oncol* doi:101093/annonc/mdx186. 2017.
8. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4454-61.
9. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group tT. Improving the Reporting Quality of Nonrandomized Evaluations of Behavioral and Public Health Interventions: The TREND Statement. *American Journal of Public Health*. 2004;94(3):361-6.
10. 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.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) [online]. 2016. [Aufgerufen am 10.05.2017]. URL: www.g-ba.de.
12. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.

13. Pickard AS, Wilke CT, H.W. L, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
14. clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab in Participants With Metastatic or Unresectable Bladder Cancer [online]. [Aufgerufen am 04.05.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02387996>.
15. ICTRP WHO. A phase II single arm clinical trial of nivolumab (BMS-936558) in subjects with metastatic or unresectable urothelial cancer who have progressed or recurred following treatment with a platinum agent [online]. [Aufgerufen am 04.05.2017]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003625-17-DE>.
16. EU Clinical Trials Register. A phase II single arm clinical trial of nivolumab (BMS-936558) in subjects with metastatic or unresectable urothelial cancer who have progressed or recurred following treatment with a platinum agent [online]. [Aufgerufen am 04.05.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003625-17.
17. ICTRP WHO. A Phase 1/2, Open-label Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. [Aufgerufen am 04.05.2017]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01928394>.
18. clinicaltrials.gov. Vinflunine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium [online]. [Aufgerufen am 04.05.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101608>.
19. ICTRP WHO. A Phase II Study of Intravenous (IV) Vinflunine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urothelium [online]. [Aufgerufen am 04.05.2017]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00101608>.
20. clinicaltrials.gov. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care vs. Best Supportive Care in Patients With Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urothelial Tract [online]. [Aufgerufen am 04.05.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00315237>.
21. ICTRP WHO. Prospective, Randomized Phase III Trial of I.V. Vinflunine Plus Best Supportive Care as Second Line Therapy Versus Best Supportive Care After a Platinum-containing Regimen, in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of Urothelial Tract [online]. [Aufgerufen am 04.05.2017]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00315237>.
22. clinicaltrials.gov. Cabazitaxel vs. Vinflunine in Metastatic or Locally Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium (TCCU) [online]. [Aufgerufen am 04.05.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830231>.

23. ICTRP WHO. A randomised Phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium - Cabazitaxel vs. vinflunine in metastatic or locally advanced TCCU [online]. [Aufgerufen am 04.05.2017]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002826-55-ES>.
24. EU Clinical Trials Register. A randomised Phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium [online]. [Aufgerufen am 04.05.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002826-55.
25. Bristol-Myers Squibb. A Phase 2 Single Arm Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Metastatic or Unresectable Urothelial Cancer Who Have Progressed or Recurred Following Treatment With a Platinum Agent. Final Clinical Study Report for Study CA209275. 2016.
26. Bristol-Myers Squibb. Study CA209275 CSR Addendum 01. 2016.
27. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(3):312-22.
28. Bristol-Myers Squibb. A Phase 1/2 Open Label of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. Clinical Study Report for Study CA209032. 2016.
29. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spilipoulou P, Calvo E, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1590-8.
30. Oken MM, Davis TE, Creech RH, McFadden ET, Tormey DC, Carbone PP, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical oncology (CCT)*. 1982;5:649-55.
31. Bristol-Myers Squibb. A Phase II Study of Intravenous (IV) Vinflunine in Patients with Locally Advanced or Metastatic Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urothelium. Synopsis: Final Clinical Study Report for Study CA183001, Date of the Report: 12-10-2007. 2007.

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

Im ersten Schritt wurde eine Suche durchgeführt, in der nach vergleichenden Studien inklusive RCT gesucht wurde.

Ausgeschlossen wurden Studien, die mindestens einem der oben genannten Einschlusskriterien nicht entsprachen.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Wiley Online Library (Cochrane Library)	
Datum der Suche	02.05.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	("METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA") OR ("ADVANCED UROTHELIAL CARCINOMA") OR ((ADVANCED NEAR/2 METASTATIC*) NEAR/10 ("UROTHELIAL CARCINOMA")) OR ("ADVANCED TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE UROTHELIAL TRACT") OR ("METASTATIC TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE UROTHELIAL TRACT") OR ("TCCU") OR ("URINARY BLADDER") OR ("URINARY BLADDER NEOPLASM*") OR ("ADENOCARCINOM*") OR ("METASTATIC UROTHELIAL CANCER") OR ("ADVANCED UROTHELIAL CANCER")	
2	("NIVOLUMAB") OR ("OPDIVO") OR ("BMS-936558") OR ("MDX-1106") OR ("ONO-4538") OR (ANTIBODIES NEAR/2 MONOCLONAL)	
3	("VINFLUNIN*") OR ("VFL") OR ("JAVLOR") OR ("*CISPLATIN*") OR ("*CIS-PLATINUM*") OR ("*CIS-PLATIN*") OR ("*CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM*")	
4	#1 and #2 and #3	50

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2017	
Zeitsegment	1974 bis 02.05.2017	
Suchfilter	Suche nach klinischen Studien, verwendeter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	("METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA") OR ("ADVANCED UROTHELIAL CARCINOMA") OR ((ADVANCED NEAR/2 METASTATIC*) NEAR/10 ("UROTHELIAL CARCINOMA")) OR ("ADVANCED TRANSITIONAL CELL	741917
2	("NIVOLUMAB") OR ("OPDIVO") OR ("BMS-936558") OR ("MDX-1106") OR ("ONO-4538") OR (ANTIBODIES NEAR/2 MONOCLONAL)	559072
3	("VINFLUNIN*") OR ("VFL") OR ("JAVLOR") OR ("*CISPLATIN*") OR ("*CIS-PLATINUM*") OR ("*CIS-PLATIN*") OR ("*CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM*")	238762
4	ti,ab(random*) or ti,ab,su(placebo) or ti,ab("double-blind*")	3153558
5	(rtype.exact("Clinical Trial, Phase II" OR "Multicenter Study" OR "Randomized Controlled Trial" OR "Clinical Trial, Phase III" OR "Clinical Trial, Phase I" OR "Clinical Trial" OR "Evaluation Studies" OR "Clinical Trial, Phase IV" OR "Validation Studies"))	1134048
6	#4 or #5	4833236
7	#1 and #2 and #3	590
8	#6 and #7 and (fdb(embase))	159

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2017	
Zeitsegment	1946 bis zur Gegenwart	
Suchfilter	Suche nach klinischen Studien, verwendeter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006) und Filter zur Suche nach klinischen Studien.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	("METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA") OR ("ADVANCED UROTHELIAL CARCINOMA") OR ((ADVANCED NEAR/2 METASTATIC*) NEAR/10 ("UROTHELIAL CARCINOMA")) OR ("ADVANCED TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE UROTHELIAL TRACT") OR ("METASTATIC TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE UROTHELIAL TRACT") OR ("TCCU") OR ("URINARY BLADDER") OR ("URINARY BLADDER NEOPLASM*") OR ("ADENOCARCINOM*") OR ("METASTATIC UROTHELIAL CANCER") OR ("ADVANCED UROTHELIAL CANCER")	741905
2	("NIVOLUMAB") OR ("OPDIVO") OR ("BMS-936558") OR ("MDX-1106") OR ("ONO-4538") OR (ANTIBODIES NEAR/2 MONOCLONAL)	559072
3	("VINFLUNIN*") OR ("VFL") OR ("JAVLOR") OR ("*CISPLATIN*") OR ("*CIS-PLATINUM*") OR ("*CIS-PLATIN*") OR ("*CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM*")	238761
4	(ti,ab(random*) or ti,ab,su("clinical trial*") or emb.exact.explode("health care quality")) or (ti,ab(random*) or ti,ab,su("clinical trial*") or emb.exact.explode("treatment outcome"))	9545191
5	ti,ab,su("double-blind*") or ti,ab,su(placebo*) or ti,ab(blind*)	1650351
6	ti,ab(random*) or ti,ab,su(placebo) or ti,ab("double-blind*")	3153327
7	(rtype.exact("Clinical Trial, Phase II" OR "Multicenter Study" OR "Randomized Controlled Trial" OR "Clinical Trial, Phase III" OR "Clinical Trial, Phase I" OR "Clinical Trial" OR "Evaluation Studies" OR "Clinical Trial, Phase IV" OR "Validation Studies"))	1134048
8	#4 or #5 or #6 or #7	11748279
9	#1 and #2 and #3	590
10	#8 and #9 and (fdb(medlineprof))	97

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da aus der Suche A1 für Nivolumab ausschließlich einarmige Studien identifiziert wurden, ist kein adjustierter indirekter Vergleich möglich. Auf eine Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche wurde daher verzichtet.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

In der Suche A1 für Nivolumab wurden ohne Einschränkung auf RCTs keine vergleichenden Studien identifiziert. Auf eine Suche nach nicht randomisierten, vergleichenden Studien wurde daher verzichtet.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Da keine vergleichenden Studien identifiziert wurden, wurde in einer zweiten Suche das Kriterium nach dem Studiendesign auf prospektiv geplante klinische Studien ausgeweitet, die auch nicht vergleichend, also einarmig sein konnten.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials ; Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Wiley Online Library (Cochrane Library)	
Datum der Suche	05.05.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(("METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA") OR ("ADVANCED UROTHELIAL CARCINOMA") OR ((ADVANCED NEAR/2 METASTATIC*) NEAR/10 ("UROTHELIAL CARCINOMA")) OR ("ADVANCED TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE UROTHELIAL TRACT") OR ("METASTATIC TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE UROTHELIAL TRACT") OR ("TCCU") OR ("URINARY BLADDER") OR ("URINARY BLADDER NEOPLASM*") OR ("ADENOCARCINOM*") OR ("METASTATIC UROTHELIAL CANCER") OR ("ADVANCED UROTHELIAL CANCER"))	
2	("NIVOLUMAB") OR ("OPDIVO") OR ("BMS-936558") OR ("MDX-1106") OR ("ONO-4538") OR (ANTIBODIES NEAR/2 MONOCLONAL) OR ("VINFLUNIN*") OR ("VFL") OR ("JAVLOR") OR ("*CISPLATIN*") OR ("*CIS-PLATINUM*") OR ("*CIS-PLATIN*") OR ("*CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM*")	
3	(PLATIN* NEAR/10 PRETREATED) OR ("PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY") OR (PLATIN? NEAR/10 CHEMOTHERAPY) OR ("PRIOR PLATIN*") or (("First Line" or "second line") and PLATIN*)	
4	#1 and #2 and #3	68

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.05.2017	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Suche nach klinischen Studien, verwendeter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(("METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA") OR ("ADVANCED UROTHELIAL CARCINOMA") OR ((ADVANCED NEAR/2 METASTATIC*) NEAR/10 ("UROTHELIAL CARCINOMA")) OR ("ADVANCED TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE UROTHELIAL TRACT") OR ("METASTATIC TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE UROTHELIAL TRACT") OR ("TCCU") OR ("URINARY BLADDER") OR ("URINARY BLADDER NEOPLASM*") OR ("ADENOCARCINOM*") OR ("METASTATIC UROTHELIAL CANCER") OR ("ADVANCED UROTHELIAL CANCER"))	741882
2	("NIVOLUMAB") OR ("OPDIVO") OR ("BMS-936558") OR ("MDX-1106") OR ("ONO-4538") OR (ANTIBODIES NEAR/2 MONOCLONAL) OR ("VINFLUNIN*") OR ("VFL") OR ("JAVLOR") OR ("*CISPLATIN*") OR ("*CIS-PLATINUM*") OR ("*CIS-PLATIN*") OR ("*CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM*")	1341315
3	(PLATIN* NEAR/10 PRETREATED) OR ("PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY") OR (PLATIN? NEAR/10 CHEMOTHERAPY) OR ("PRIOR PLATIN*") or (("First Line" or "second line") and PLATIN*)	10301
4	ti,ab(random*) or ti,ab,su(placebo) or ti,ab("double-blind*")	3146608
5	(rtype.exact("Clinical Trial, Phase II" OR "Multicenter Study" OR "Randomized Controlled Trial" OR "Clinical Trial, Phase III" OR "Clinical Trial, Phase I" OR "Clinical Trial" OR "Evaluation Studies" OR "Clinical Trial, Phase IV" OR "Validation Studies"))	1134661
6	#1 and #2 and #3	695
7	#4 or #5	4820188
8	#6 and #7 and (fdb(embase))	189

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.05.2017	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Suche nach klinischen Studien, verwendeter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(("METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA") OR ("ADVANCED UROTHELIAL CARCINOMA") OR ((ADVANCED NEAR/2 METASTATIC*) NEAR/10 ("UROTHELIAL CARCINOMA")) OR ("ADVANCED TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE UROTHELIAL TRACT") OR ("METASTATIC TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE UROTHELIAL TRACT") OR ("TCCU") OR ("URINARY BLADDER") OR ("URINARY BLADDER NEOPLASM*") OR ("ADENOCARCINOM*") OR ("METASTATIC UROTHELIAL CANCER") OR ("ADVANCED UROTHELIAL CANCER"))	741860
2	("NIVOLUMAB") OR ("OPDIVO") OR ("BMS-936558") OR ("MDX-1106") OR ("ONO-4538") OR (ANTIBODIES NEAR/2 MONOCLONAL) OR ("VINFLUNIN*") OR ("VFL") OR ("JAVLOR") OR ("*CISPLATIN*") OR ("*CIS-PLATINUM*") OR ("*CIS-PLATIN*") OR ("*CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM*")	1341284
3	(PLATIN* NEAR/10 PRETREATED) OR ("PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY") OR (PLATIN? NEAR/10 CHEMOTHERAPY) OR ("PRIOR PLATIN*") or (("First Line" or "second line") and PLATIN*)	10301
4	(ti,ab(random*) or ti,ab,su("clinical trial*") or emb.exact.explode("health care quality")) or (ti,ab(random*) or ti,ab,su("clinical trial*") or emb.exact.explode("treatment outcome"))	9525768
5	ti,ab,su("double-blind*") or ti,ab,su(placebo*) or ti,ab(blind*)	1646403
6	ti,ab(random*) or ti,ab,su(placebo) or ti,ab("double-blind*")	3146504
7	(rtype.exact("Clinical Trial, Phase II" OR "Multicenter Study" OR "Randomized Controlled Trial" OR "Clinical Trial, Phase III" OR "Clinical Trial, Phase I" OR "Clinical Trial" OR "Evaluation Studies" OR "Clinical Trial, Phase IV" OR "Validation Studies"))	1134590
8	#3 AND #2 AND #1	695
9	#7 OR #6 OR #5 OR #4	11721838
10	#9 AND #8 and (fdb(medlineprof))	130

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Diese Literaturrecherche wurde für vergleichende klinische Studien ohne die Einschränkung auf RCTs durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.05.2017
Suchstrategie^a	Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies Conditions: Metastatic urothelial carcinoma OR advanced urothelial carcinoma OR advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract OR metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract OR TCCU OR urinary bladder OR urinary bladder neoplasm OR metastatic urothelial cancer OR advanced urothelial cancer Interventions: nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538
Treffer	11
^a : Die Suche wurde über „Advanced Search“ durchgeführt (Zugang unter https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced).	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	03.05.2017
Suchstrategie	Conditions: Metastatic urothelial carcinoma OR advanced urothelial carcinoma OR advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract OR metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract OR TCCU OR urinary bladder OR urinary bladder neoplasm OR metastatic urothelial cancer OR advanced urothelial cancer Interventions: nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538
Treffer	2 Einträge zu 2 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.05.2017
Suchstrategie^a	(Metastatic urothelial carcinoma OR advanced urothelial carcinoma OR advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract OR metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract OR TCCU OR urinary bladder OR urinary bladder neoplasm OR metastatic urothelial cancer OR advanced urothelial cancer) AND (nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538)
Treffer	1
^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	03.05.2017
Suchstrategie (1)	Urothelial carcinoma [Medical condition] ODER urothelial cancer [Medical condition] UND opdivo [Intervention]
Treffer (1)	0
Suchstrategie (2)	Urothelial carcinoma [Medical condition] ODER urothelial cancer [Medical condition] UND BMS-936558 [Intervention]
Treffer (2)	2
Suchstrategie (3)	Urothelial carcinoma [Medical condition] ODER urothelial cancer [Medical condition] UND MDX-1106 [Intervention]
Treffer (3)	0
Suchstrategie (4)	Urothelial carcinoma [Medical condition] ODER urothelial cancer [Medical condition] UND ONO-4538 [Intervention]
Treffer (4)	0
Suchstrategie (5)	Urothelial carcinoma [Medical condition] ODER urothelial cancer [Medical condition] UND nivolumab [Intervention]
Treffer (5)	2
Treffer (1-5)^a	2
^a : Nach Ausschluss der Duplikate.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da in der Suche B4 für Nivolumab ausschließlich einarmige Studien identifiziert wurden, ist kein adjustierter indirekter Vergleich möglich. Auf eine Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche wurde daher verzichtet.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

In der Suche B1 für Nivolumab wurden ohne Einschränkung auf RCTs keine vergleichenden Studien identifiziert. Auf eine Suche nach nicht randomisierten, vergleichenden Studien wurde daher verzichtet.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.05.2017
Suchstrategie^a	Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies Conditions: Metastatic urothelial carcinoma OR advanced urothelial carcinoma OR advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract OR metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract OR TCCU OR urinary bladder OR urinary bladder neoplasm OR metastatic urothelial cancer OR advanced urothelial cancer Interventions: NIVOLUMAB OR OPDIVO OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538 OR Vinflunin OR Vinflunine OR VFL OR Javlor OR Cisplatin OR Cis-platinum OR Cis-platin OR Cis-diamminedichloroplatinum
Treffer	153
^a : Die Suche wurde über „Advanced Search“ durchgeführt (Zugang unter https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced).	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	04.05.2017
Suchstrategie	Conditions: Metastatic urothelial carcinoma OR advanced urothelial carcinoma OR advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract OR metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract OR TCCU OR urinary bladder OR urinary bladder neoplasm OR metastatic urothelial cancer OR advanced urothelial cancer Interventions: NIVOLUMAB OR OPDIVO OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538 OR Vinflunin OR Vinflunine OR VFL OR Javlor OR Cisplatin OR Cis-platinum OR Cis-platin OR Cis-diamminedichloroplatinum
Treffer	164 Einträge

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.05.2017
Suchstrategie^a	(Metastatic urothelial carcinoma OR advanced urothelial carcinoma OR advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract OR metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract OR TCCU OR urinary bladder OR urinary bladder neoplasm OR metastatic urothelial cancer OR advanced urothelial cancer) AND (nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538 OR Vinflunin OR Vinflunine OR VFL OR Javlor OR Cisplatin OR Cis-platinum OR Cis-platin OR Cis-diamminedichloroplatinum)
Treffer	20
^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	03.05.2017
Suchstrategie (1)	advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER Transitional cell carcinoma of the urothelial tract [Medical condition] ODER urinary bladder UND opdivo [Intervention]
Treffer (1)	0
Suchstrategie (2)	advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER Transitional cell carcinoma of the urothelial tract [Medical condition]

	<p>ODER urinary bladder UND BMS-936558 [Intervention]</p>
Treffer (2)	2
Suchstrategie (3)	<p>advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER Transitional cell carcinoma of the urothelial tract [Medical condition] ODER urinary bladder UND MDX-1106 [Intervention]</p>
Treffer (3)	0
Suchstrategie (4)	<p>advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER Transitional cell carcinoma of the urothelial tract [Medical condition] ODER urinary bladder UND ONO-4538 [Intervention]</p>
Treffer (4)	0
Suchstrategie (5)	<p>advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER Transitional cell carcinoma of the urothelial tract [Medical condition] ODER urinary bladder UND nivolumab [Intervention]</p>
Treffer (5)	2
Suchstrategie (6)	<p>advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER Transitional cell carcinoma of the urothelial tract [Medical condition] ODER urinary bladder UND vinflunine [Intervention]</p>
Treffer (6)	4
Suchstrategie (7)	<p>advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER Transitional cell carcinoma of the urothelial tract [Medical condition] ODER urinary bladder UND javlor [Intervention]</p>
Treffer (7)	0

Suchstrategie (8)	advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER Transitional cell carcinoma of the urothelial tract [Medical condition] ODER urinary bladder UND VFL [Intervention]
Treffer (8)	0
Suchstrategie (9)	advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER Transitional cell carcinoma of the urothelial tract [Medical condition] ODER urinary bladder UND vinflunin [Intervention]
Treffer (9)	5
Suchstrategie (10)	advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER Transitional cell carcinoma of the urothelial tract [Medical condition] ODER urinary bladder UND cis-diamminedichloroplatinum [Intervention]
Treffer (10)	0
Suchstrategie (11)	advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER Transitional cell carcinoma of the urothelial tract [Medical condition] ODER urinary bladder UND cisplatin [Intervention]
Treffer (11)	4
Suchstrategie (12)	advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER Transitional cell carcinoma of the urothelial tract [Medical condition] ODER urinary bladder UND cis-platin [Intervention]
Treffer (12)	0
Suchstrategie (13)	advanced urothelial carcinoma [Medical condition] ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER advanced urothelial carcinoma [Medical condition]

	ODER metastatic urothelial carcinoma [Medical condition] ODER Transitional cell carcinoma of the urothelial tract [Medical condition] ODER urinary bladder UND cis-platinum [Intervention]
Treffer (13)	0
Treffer (1-13)^a	9
^a : Nach Ausschluss der Duplikate.	

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

Die Literaturrecherche wurde für vergleichende klinische Studien ohne die Einschränkung auf RCTs durchgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 306 Treffer, von denen n=67 Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich n=239 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Es wurden n=239 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Es wurde keine Publikation auf Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da in der Suche C4 für Nivolumab ausschließlich einarmige Studien identifiziert wurden, ist kein adjustierter indirekter Vergleich möglich. Auf eine Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche wurde daher verzichtet.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

In der Suche C1 für Nivolumab wurden ohne Einschränkung auf RCTs keine vergleichenden Studien identifiziert. Auf eine Suche nach nicht randomisierten, verglichenen Studien wurde daher verzichtet.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche ergab insgesamt 387 Treffer, von denen n=84 Duplikate ausgeschlossen wurden. Von n=303 wurden nach Prüfung der Titel und Abstracts n=288 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen. Es wurden n=15 Publikationen auf Volltext gesichtet und davon n=11 Publikationen ausgeschlossen.

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	Bamias, A., Efstathiou, E., Moulopoulos, L. A., et al. (2005). The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i> , 16(2), 307-313.	A11, Review
2	Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D. J., et al. (2017). Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. <i>The New England journal of medicine</i> , 376(11), 1015-1026.	A4, Kontrollgruppe mit Vinflunin, Vinflunin nicht einzeln berichtet
3	Castellano, D., Puente, J., de Velasco, G., et al. (2014). Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. <i>BMC Cancer</i> , 14(1).	A7, Fallserie
4	Culine, S., Theodore, C., De Santis, M., et al. (2006). A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. <i>British journal of cancer</i> , 94(10), 1395-1401.	A4, Vinflunindosierung abweichend von der Fachinformation
5	Gerullis, H., Wawroschek, F., Kühne, C.-H., & Ecke, T. H. (2017). Vinflunine in the treatment of advanced urothelial cancer: clinical evidence and experience. <i>Therapeutic advances in urology</i> , 9(1), 28-35.	A11, Review
6	Grimm, M. O. (2016). Immunooncology in Urologic Cancers: Current Status. <i>Aktuelle Urologie</i> , 47(5), 374-377.	A11, Review
7	Harshman, L. C., Fougeray, R., Choueiri, T. K., et al. (2013). The impact of prior platinum therapy on survival in patients with metastatic urothelial cancer receiving vinflunine. <i>British journal of cancer</i> , 109(10), 2548-2553.	A11, Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformation
8	Houede, N., Locker, G., Lucas, C., et al. (2016). Epicure: A European epidemiological study of patients with an advanced or metastatic Urothelial Carcinoma (UC) having progressed to a platinum-based chemotherapy. <i>BMC cancer</i> , 16(1) (no pagination).	A7, keine klinische Studie
9	Hussain, S. A., Stocken, D. D., Riley, P., et al. (2004). A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. <i>British journal of cancer</i> , 91(5), 844-849.	A2, falsche Indikation, nur 3 von 32 Patienten hatten eine vorherige platinhaltige Chemotherapie
10	Retz, M., de Geeter, P., Goebell, P. J., et al. (2015). Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma - data from a prospective, multicenter experience. <i>BMC cancer</i> , 15, 455.	A7, keine klinische Studie

11	Culine, S., Lucas, C., Salhi, Y., Bellmunt, J. (2010). Updated Survival Results of the Phase III Trial Comparing Vinflunine (V) to Best Supportive Care (BSC) in Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium (TCCU) After Failure of a Prior Platinum-Containing Regimen. Eur Urol Suppl 2010; 9(2): 38.	A6, Konferenz-Abstract
----	---	------------------------

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

Die Suche B1 wurde ohne Einschränkung auf RCTs durchgeführt.

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	clinicaltrials.gov. A Phase II Single Arm Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Metastatic or Unresectable Urothelial Cancer Who Have Progressed or Recurred Following Treatment With a Platinum Agent. NCT02387996 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02387996 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A7, nicht vergleichend
2	clinicaltrials.gov. Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors. NCT02496208 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02496208 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
3	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/ct2/show/NCT02553642 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
4	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, Compared to Placebo, in Patients With Bladder or Upper Urinary Tract Cancer, Following Surgery to Remove the Cancer (CheckMate 274). NCT02632409 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02632409 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
5	clinicaltrials.gov. Phase I Study of Enadenotucirev and PD-1 Inhibitor in Subjects With Metastatic or Advanced Epithelial Tumors (SPICE). NCT02636036 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02636036 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
6	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors. NCT02834013 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02834013 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention

7	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Nivolumab With and Without Urelumab in Patients With Cisplatin-Ineligible Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. NCT02845323 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02845323 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
8	clinicaltrials.gov. A Personalized Cancer Vaccine (NEO-PV-01) w/ Nivolumab for Patients With Melanoma, Lung Cancer or Bladder Cancer. NCT02897765 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02897765 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
9	clinicaltrials.gov. Trial of Anti-PD-1 (Nivolumab) in Bladder Cancer Patients Recently Treated With Intravesical BCG Immunotherapy. NCT03106610 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03106610 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
10	clinicaltrials.gov. A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers. NCT03115801 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03115801 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
11	clinicaltrials.gov. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03126110 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
12	EU Clinical Trials Register. A phase II single arm clinical trial of nivolumab (BMS-936558) in subjects with metastatic or unresectable urothelial cancer who have progressed or recurred following treatment with a platinum agent. 2014-003625-17 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003625-17 . Aufgerufen am: 03.05.2017.	A7, nicht vergleichend
13	PharmNet.Bund. A phase II single arm clinical trial of nivolumab (BMS-936558) in subjects with metastatic or unresectable urothelial cancer who have progressed or recurred following treatment with a platinum agent. 2014-003625-17 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 03.05.2017.	A7, nicht vergleichend
14	PharmNet.Bund. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma. 2014-003626-40 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 03.05.2017.	A1, falsche Studienpopulation
15	ICTRP WHO. A Phase 1 Study of Cabozantinib Plus Nivolumab (CaboNivo) Alone or in Combination With Ipilimumab (CaboNivoIpi) in Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma and Other Genitourinary Tumors. NCT02496208 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208 . Aufgerufen am: 03.05.2017.	A4, falsche Intervention
16	ICTRP WHO. A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Participants With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer. NCT03036098 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036098 . Aufgerufen am: 03.05.2017.	A4, falsche Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da in der Suche D4 für Nivolumab ausschließlich einarmige klinische Studien identifiziert wurden, ist kein adjustierter indirekter Vergleich möglich. Auf eine Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche wurde daher verzichtet.

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	NA	NA

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

In der Suche D1 für Nivolumab wurden keine vergleichenden Studien identifiziert. Auf eine Suche nach nicht randomisierten, vergleichenden Studien wurde daher verzichtet.

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	NA	NA

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren UntersuchungenClinicaltrials.gov

Von den 153 Treffern wurden insgesamt 149 ausgeschlossen, die übrigen vier Studien werden im Dossier berichtet.

EU Clinical Trials Register

Von den 20 Treffern wurden insgesamt 18 ausgeschlossen, die übrigen zwei Studien werden im Dossier berichtet.

ICTRP Search Portal der WHO

Von den 164 Treffern wurden insgesamt 159 ausgeschlossen, die übrigen fünf Studien werden im Dossier berichtet.

PharmNet.Bund

Von den 9 Treffern wurden alle 9 ausgeschlossen.

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	clinicaltrials.gov. Pazopanib and Vinflunine in Urothelial Cancer of the Bladder. NCT01265940 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01265940 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
2	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Gemcitabine and Fractionated, Weekly Cisplatin For Muscle Invasive Bladder Cancer and Patients Not Candidates For High Dose Cisplatin. NCT02030574 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030574 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
3	clinicaltrials.gov. Intravesical Cabazitaxel, Gemcitabine, and Cisplatin (CGC) in the Treatment Urothelial Carcinoma of the Bladder. NCT02202772 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202772 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
4	clinicaltrials.gov. Gemcitabine, Cisplatin, and Sunitinib (GC-S) as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. NCT00847015 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00847015 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
5	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Bladder Cancer. NCT01801644 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801644 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
6	clinicaltrials.gov. First-Line Treatment of Advanced Bladder Cancer Randomized vs. Gemcitabine ± Vinflunine in Patients Ineligible to Receive Cisplatin-Based Therapy. NCT00389155 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00389155 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
7	clinicaltrials.gov. Eribulin Mesylate Administered in Combination With Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Alone as First-Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer. NCT01126749 [Internet]. Adresse:	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126749 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	
8	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Dose Dense Gemcitabine and Cisplatin (DD GC) In Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. NCT01589094 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589094 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
9	clinicaltrials.gov. Trial of Paclitaxel Plus Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer. NCT02560038 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560038 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
10	clinicaltrials.gov. Bristol Bladder Trial. NCT01616875 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01616875 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
11	clinicaltrials.gov. Gemcitabine and Split-dose Cisplatin (GC) Plus Sorafenib in Chemotherapy-naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. NCT00714948 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00714948 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
12	clinicaltrials.gov. A Pilot Safety Study of Atezolizumab Combination With Cisplatin + Gemcitabine in Pts With Metastatic Bladder Cancer. NCT02989584 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989584 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
13	clinicaltrials.gov. Gemcitabine, Cisplatin, and Amifostine Following Surgery in Treating Patients With Locally Advanced Bladder Cancer. NCT00006105 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006105 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
14	clinicaltrials.gov. Phase I Study With Sorafenib in Addition to Vinflunine in Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. NCT01844947 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844947 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
15	clinicaltrials.gov. JAVLOR Association Study in CDDP-unfit Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma: Gemcitabine Versus Carboplatin. NCT01599013 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599013 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
16	clinicaltrials.gov. Gemcitabine, Cisplatin, Plus Lenalidomide as First-line Therapy for Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma. NCT01342172 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342172 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
17	clinicaltrials.gov. Lapatinib, Cisplatin, Gemcitabine as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. NCT00623064 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623064 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
18	clinicaltrials.gov. Study of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Cetuximab in Urothelial Cancer. NCT00645593 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00645593 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
19	clinicaltrials.gov. Larotaxel + Cisplatin Versus Gemcitabine + Cisplatin in First Line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer. NCT00625664 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00625664 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
20	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Cisplatin, Gemcitabine, Sunitinib Malate + Radical Cystectomy for TCC. NCT00859339 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00859339 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
21	clinicaltrials.gov. Cisplatin, Paclitaxel, and Gemcitabine in Treating Patients With Progressive Unresectable Regional or Metastatic Bladder Cancer.	A2, keine frühere platinhaltige

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT00006118 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006118 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	Chemotherapie
22	clinicaltrials.gov. Sirolimus, Cisplatin, and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Bladder Cancer. NCT01938573 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938573 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
23	clinicaltrials.gov. Gemcitabine, Cisplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer. NCT00556621 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556621 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
24	clinicaltrials.gov. Randomized Phase III Trial of Leukine® vs Neupogen® in Patients Receiving Cisplatin & Gemcitabine for Urothelial Cancer. NCT00237575 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237575 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
25	clinicaltrials.gov. Cisplatin, Gemcitabine and Bevacizumab in Combination for Metastatic Transitional Cell Cancer. NCT00234494 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00234494 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
26	clinicaltrials.gov. Cisplatin and Gemcitabine Compared With Observation in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Bladder Cancer. NCT00054626 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054626 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
27	clinicaltrials.gov. Clinical Trial Of Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) In Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC). NCT01663285 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663285 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
28	clinicaltrials.gov. Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer. NCT02300610 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300610 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
29	clinicaltrials.gov. A Study of ALT-801 in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Muscle Invasive or Metastatic Urothelial Cancer. NCT01326871 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326871 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
30	clinicaltrials.gov. First-Line Gemcitabine, Cisplatin + Ipilimumab for Metastatic Urothelial Carcinoma. NCT01524991 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524991 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
31	clinicaltrials.gov. Cisplatin, Gemcitabine Hydrochloride, and Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Transitional Cell Cancer of the Bladder. NCT01222676 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01222676 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
32	clinicaltrials.gov. Pemetrexed and Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. NCT01490437 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490437 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
33	clinicaltrials.gov. Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy. NCT02690558 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690558 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
34	clinicaltrials.gov. Clinical Trial With Vinflunine as Maintenance Therapy in Metastatic Urothelial Cancer. NCT01529411 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529411 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, Maintenance Therapie
35	clinicaltrials.gov. PURO Panitumumab in Combination With Gemcitabine/Cisplatin in Advanced Urothelial Cancer. NCT01374789 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374789 .	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.05.2017.	
36	clinicaltrials.gov. Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin (MVAC) Followed by Gemcitabine Plus Cisplatin (GEM+CDDP) in Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer. NCT00635726 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00635726 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
37	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects. NCT02365766 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365766 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
38	clinicaltrials.gov. A Phase II Trial Evaluating an Organ-conserving Strategy by Radiochemotherapy for Muscle-infiltrative Bladder Cancer. NCT01495676 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495676 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
39	clinicaltrials.gov. Gemcitabine and Pazopanib in Chemotherapy Naïve Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-based Chemotherapy. NCT01622660 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622660 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
40	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Chemo (Gemcitabine and Cisplatin) With Radical Cystectomy or Radiotherapy in Patients With Bladder Cancer. NCT00490880 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490880 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
41	clinicaltrials.gov. Phase II Gemcitabine + Cisplatin +/- Iressa Bladder CCT. NCT00246974 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246974 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
42	clinicaltrials.gov. Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. NCT01261728 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261728 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
43	clinicaltrials.gov. Cisplatin and Gemcitabine Hydrochloride With or Without ATR Kinase Inhibitor VX-970 in Treating Patients With Metastatic Urothelial Cancer. NCT02567409 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567409 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A12, keine Daten vorliegend
44	clinicaltrials.gov. Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin Before Surgery in Treating Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. NCT01611662 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611662 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
45	clinicaltrials.gov. A Trial With Vinflunine in Patients With Metastatic Bladder Cancer and Impaired Renal Function. NCT02665039 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665039 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A12, keine Daten vorliegend
46	clinicaltrials.gov. Cisplatin, Bevacizumab, and Gemcitabine Followed by Surgery, Bevacizumab, and Paclitaxel in Treating Patients With Locally Advanced Nonmetastatic Bladder Cancer That Can Be Removed By Surgery. NCT00268450 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268450 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
47	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Chemotherapy With Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin and Cisplatin (M-VAC) Plus Avastin in Patients With Urothelial Cancer. NCT00506155 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00506155 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
48	clinicaltrials.gov. Gemcitabine and Platinol Followed by Pemetrexed and Gemcitabine in Patients With Advanced or Metastatic Bladder Cancer.	A2, keine frühere platinhaltige

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT00101842 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101842 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	Chemotherapie
49	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Chemotherapy Plus Nephroureterectomy for Locally Advanced Upper Tract Transitional Cell Cancer. NCT00696007 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696007 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
50	clinicaltrials.gov. Gemcitabine Hydrochloride, Cisplatin, and Temezirolimus as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Transitional Cell Cancer of the Urothelium. NCT01090466 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090466 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
51	clinicaltrials.gov. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Participants With Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-045/KEYNOTE-045). NCT02256436 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256436 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A12, keine Daten vorliegend
52	clinicaltrials.gov. Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation After Cisplatin-Based Chemotherapy and Surgery in Treating Patients With High-Risk Bladder Cancer. NCT02718742 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718742 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
53	clinicaltrials.gov. Gemcitabine, Paclitaxel, and Cisplatin in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urothelium. NCT00310011 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310011 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
54	clinicaltrials.gov. Gemcitabine-Carboplatin Versus Gemcitabine-Oxaliplatin in Cisplatin-unfit Urothelial Carcinoma. NCT01487915 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487915 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
55	clinicaltrials.gov. Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer That Was Removed by Surgery. NCT00777491 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00777491 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
56	clinicaltrials.gov. Study of Atezolizumab as Monotherapy And in Combination With Platinum-based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma [IMvigor130]. NCT02807636 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807636 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
57	clinicaltrials.gov. First-line Everolimus +/- Paclitaxel for Cisplatin-ineligible Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. NCT01215136 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215136 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
58	clinicaltrials.gov. Radiation Therapy and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer. NCT00003930 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003930 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
59	clinicaltrials.gov. Gemcitabine Hydrochloride, Cisplatin, and Sunitinib Malate as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced And/or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium. NCT01089088 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089088 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A12, keine Daten vorliegend
60	clinicaltrials.gov. S1314, Co-expression Extrapolation (COXEN) Program to Predict Chemotherapy Response in Patients With Bladder Cancer. NCT02177695 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02177695 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
61	clinicaltrials.gov. Combination Chemotherapy and Radiation Therapy With/Without Surgery In Patients With Stage II/III Bladder Cancer. NCT00055601 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055601 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
62	clinicaltrials.gov. Gemzar, Cisp, Sunitinib Urothelial Ca. NCT00821327 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00821327 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
63	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Adding Chemotherapy to Radiotherapy for Treating Bladder Cancer. NCT00330499 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00330499 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
64	clinicaltrials.gov. Trimodality Bladder Preservation Therapy: Maximal Transurethral Resection Followed by Accelerated Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (AMVAC) and Concurrent Chemoradiation With Intensity Modulated Radiation Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. NCT02710734 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710734 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
65	clinicaltrials.gov. Cisplatin Plus Gemcitabine With or Without Paclitaxel in Treating Patients With Stage IV Urinary Tract Cancer. NCT00022191 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022191 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
66	clinicaltrials.gov. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Bladder Cancer. NCT00014534 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014534 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
67	clinicaltrials.gov. Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin or High-Dose Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin Hydrochloride, and Cisplatin in Treating Patients With Urothelial Cancer. NCT01639521 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639521 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
68	clinicaltrials.gov. Gefitinib Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer. NCT00041106 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041106 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
69	clinicaltrials.gov. Gene Expression Profiling in Patients With Invasive Bladder Cancer Receiving Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin. NCT00516750 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516750 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
70	clinicaltrials.gov. I-MVAC +/- Panitumumab as First-line Treatment of Advanced Urothelial Carcinoma Without H-Ras Nor K-Ras Mutations. NCT02818725 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818725 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
71	clinicaltrials.gov. Fluorouracil, Leucovorin, Gemcitabine, and Cisplatin in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Adenocarcinoma of the Urothelium or Urachal Remnant. NCT00082706 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082706 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
72	clinicaltrials.gov. Transurethral Resection of Bladder Tumor (TURBT) Combined With Adjuvant Intravenous GC Chemotherapy for Non-muscle-invasive Bladder Cancer. NCT02716961 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716961 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A7, nicht vergleichend
73	clinicaltrials.gov. S0121, Neoadjuvant Carboplatin, Paclitaxel, and Gemcitabine Followed by Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Recurrent Carcinoma of the Urothelium. NCT00055835 [Internet]. Adresse:	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055835 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	
74	clinicaltrials.gov. JAVLOR® Online Non-Interventional Trial. NCT01103544 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01103544 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A7, nicht vergleichend, keine klinische Studie
75	clinicaltrials.gov. A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer [IMvigor211]. NCT02302807 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302807 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A12, keine Daten berichtet
76	clinicaltrials.gov. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage IV Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer. NCT00005086 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005086 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A12, keine Daten berichtet
77	clinicaltrials.gov. Gemcitabine and Ifosfamide As a Second-Line Systemic Chemotherapy for Cisplatin -Failed Advanced TCC. NCT00173862 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00173862 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
78	clinicaltrials.gov. Weekly TP-HDFL in the Treatment of Advanced TCC. NCT00154687 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00154687 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
79	clinicaltrials.gov. Gemcitabine and Split-Dose Cisplatin Plus Everolimus (RAD001) in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. NCT01182168 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01182168 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
80	clinicaltrials.gov. A Phase 2 Study Comparing Chemotherapy in Combination With OGX-427 or Placebo in Patients With Bladder Cancer. NCT01454089 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454089 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
81	clinicaltrials.gov. A Study of Atezolizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (Cohort 1). NCT02951767 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951767 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
82	clinicaltrials.gov. Combination Chemotherapy in Patients With Advanced Urinary Tract Cancer. NCT00002684 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002684 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
83	clinicaltrials.gov. Perioperative Chemotherapy for Patients With Locally Advanced Bladder Cancer. NCT01812369 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812369 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
84	clinicaltrials.gov. Adjuvant Versus Progression-Triggered Gemcitabine Monotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. NCT00146276 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00146276 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
85	clinicaltrials.gov. Phase Ib Study of Gemcitabine Plus Cisplatin or Carboplatin Plus Dovitinib in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT01496534 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496534 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
86	clinicaltrials.gov. Dose-Dense MVAC With Pegfilgrastim Support in Subjects With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. NCT00808639 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00808639 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
87	clinicaltrials.gov. Sorafenib in Urothelium Cancer of Bladder. NCT01215266 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215266 .	A4, falsche Intervention

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.05.2017.	
88	clinicaltrials.gov. 4B951, Combination Chemotherapy in Treating Patients With Bladder Cancer. NCT00005047 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005047 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
89	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Ifosfamide, Doxorubicin, Gemcitabine, and Cisplatin in Treating Patients Who Are Undergoing Radical Cystectomy for Locally Advanced Carcinoma (Cancer) of the Urothelium. NCT00080795 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080795 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
90	clinicaltrials.gov. Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Advanced Urinary Tract Cancer. NCT00942331 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942331 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A12, keine Daten berichtet
91	clinicaltrials.gov. Combination Chemotherapy Following Surgery in Treating Patients With Advanced Bladder Cancer. NCT00003133 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003133 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
92	clinicaltrials.gov. Radiation Therapy and Chemotherapy in Treating Patients With Stage I Bladder Cancer. NCT00981656 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00981656 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
93	clinicaltrials.gov. Surgery Plus Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Cancer of the Urinary Tract. NCT00006111 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006111 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
94	clinicaltrials.gov. Dose Dense MVAC for Muscle Invasive Bladder Cancer. NCT01031420 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031420 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
95	clinicaltrials.gov. Pembrolizumab With Chemoradiotherapy as Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer. NCT02662062 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662062 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
96	clinicaltrials.gov. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic or Locally Advanced Bladder Cancer. NCT00003105 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003105 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
97	clinicaltrials.gov. Radiation Therapy and Chemotherapy Following Surgery in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer. NCT00003642 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003642 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
98	clinicaltrials.gov. Adjuvant Post-radical Cystectomy Treatment for Bladder Cancer. NCT01734798 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734798 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
99	clinicaltrials.gov. Efficacy of Combination of Trastuzumab to Gemcitabine - Platinum Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. NCT01828736 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828736 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A12, keine Daten berichtet
100	clinicaltrials.gov. Gemcitabine With Or Without Oxaliplatin in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer. NCT00627432 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627432 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
101	clinicaltrials.gov. SU011248 for Platinum-Refractory Urothelial Cancer Evaluation Trial. NCT00578526 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00578526 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
102	clinicaltrials.gov. Gemcitabine Hydrochloride and Eribulin Mesylate in Treating Patients With Bladder Cancer That is Advanced or Cannot Be Removed by Surgery. NCT02178241 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178241 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
103	clinicaltrials.gov. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Transitional Cell Cancer of the Urothelium. NCT00014274 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014274 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
104	clinicaltrials.gov. Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361). NCT02853305 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853305 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
105	clinicaltrials.gov. Two-Drug Combination Chemotherapy Compared With Four-Drug Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urothelium. NCT00003376 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003376 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
106	clinicaltrials.gov. Sunitinib Malate in Treating Patients With Locally Recurrent, Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Urinary Tract Cancer. NCT01118039 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118039 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
107	clinicaltrials.gov. Clinical Study of Microdosing Carboplatin in Lung or Bladder Cancer. NCT01261299 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261299 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
108	clinicaltrials.gov. Carboplatin and Gemcitabine Hydrochloride With or Without Vandetanib as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Urinary Tract Cancer. NCT01191892 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191892 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
109	clinicaltrials.gov. Copanlisib (BAY 80-6946) in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Cholangiocarcinoma. NCT02631590 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631590 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
110	clinicaltrials.gov. Chemoradiation for Bladder Preservation After Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy. NCT02145390 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145390 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
111	clinicaltrials.gov. Genomic Based Assignment of Therapy in Advanced Urothelial Carcinoma. NCT02788201 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788201 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A3, keine relevanten Endpunkte
112	clinicaltrials.gov. 3 Tesla MRI in Patients With Bladder Cancer. NCT00938145 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938145 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
113	clinicaltrials.gov. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Bladder Cancer. NCT00003701 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003701 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
114	clinicaltrials.gov. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II Bladder Cancer. NCT00002919 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002919 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
115	clinicaltrials.gov. Comparison of Immediate and Delayed Adjuvant Chemotherapy in Treating Patients Who Have Undergone a Radical Cystectomy for Stage III or Stage IV Transitional Cell Carcinoma of the	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Bladder Urothelium. NCT00028756 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028756 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	
116	clinicaltrials.gov. Transurethral Resection and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer. NCT00003640 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003640 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
117	clinicaltrials.gov. Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies. NCT02393248 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
118	clinicaltrials.gov. Gemcitabine and Cisplatin Plus Sorafenib in Patients With Advanced Biliary Tract Carcinomas Naive to Systemic Therapy. NCT00919061 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00919061 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
119	clinicaltrials.gov. Veliparib, Cisplatin, and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Biliary, Pancreatic, Urothelial, or Non-Small Cell Lung Cancer. NCT01282333 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01282333 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
120	clinicaltrials.gov. Adjuvant Intraarterial Chemotherapy Following Surgery to Treat Locally Advanced Bladder Cancer. NCT01627197 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01627197 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
121	clinicaltrials.gov. Adjuvant Chemotherapy Following Radical Cystectomy to Treat Locally Advanced Bladder Cancer. NCT02074189 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02074189 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
122	clinicaltrials.gov. Molecular Markers of Chemosensitivity for Bladder Cancer. NCT02074241 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02074241 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A1, falsche Studienpopulation
123	clinicaltrials.gov Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Cisplatin Compared to Observation After Curative Intent Resection of Biliary Tract Cancer (ACTICCA-1). NCT02170090 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02170090 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
124	clinicaltrials.gov. Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors. NCT024962208 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02496208 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
125	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/ct2/show/NCT02553642 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
126	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, Compared to Placebo, in Patients With Bladder or Upper Urinary Tract Cancer, Following Surgery to Remove the Cancer (CheckMate 274). NCT02632409 [Internet]. Adresse:	A1, falsche Studienpopulation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02632409 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	
127	clinicaltrials.gov. Phase I Study of Enadenotucirev and PD-1 Inhibitor in Subjects With Metastatic or Advanced Epithelial Tumors (SPICE). NCT02636036 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02636036 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
128	clinicaltrials.gov. Radical Cystectomy Compared With Chemoradiation for Muscle Invasive Bladder Cancer. NCT02716896 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02716896 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
129	clinicaltrials.gov. Study of Intratumoral REOLYSIN® in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy in Muscle-invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. NCT02723838 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02723838 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
130	clinicaltrials.gov. Pre-Surgical Study Evaluating Anti-PD-L1 Antibody (Durvalumab) Plus Anti-CTLA-4 (Tremelimumab) in Patients With Muscle-Invasive, High-Risk Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible for Cisplatin-Based Neoadjuvant Chemotherapy. NCT02812420 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02812420 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
131	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors. NCT02834013 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02834013 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
132	clinicaltrials.gov. Phase Ib/II Study Assessing the Neo-adjuvant Combination Therapy of Vinflunine With Cisplatin Followed by Radical Cystectomy in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer (JaNEO) (JaNEO). NCT02845050 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02845050 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
133	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Nivolumab With and Without Urelumab in Patients With Cisplatin-Ineligible Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. NCT02845323 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02845323 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
134	clinicaltrials.gov. Perioperative Therapy Preoperative Chemotherapy Versus Chemoradiotherapy in Locally Advanced Gall Bladder Cancers (POLCAGB). NCT02867865 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02867865 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
135	clinicaltrials.gov. Celecoxib With Chemotherapy in Localized, Muscle-Invasive Bladder Cancer (BLAST). NCT02885974 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02885974 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
136	clinicaltrials.gov. Nab-paclitaxel Plus Gemcitabine as First-line Therapy for Cisplatin-ineligible or Cisplatin-incurable Advanced Urothelial Carcinoma. NCT02887248 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02887248 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
137	clinicaltrials.gov. Palbociclib With Cisplatin or Carboplatin in Advanced Solid Tumors. NCT02897375 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02897375 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
138	clinicaltrials.gov. A Personalized Cancer Vaccine (NEO-PV-01) w/ Nivolumab for Patients With Melanoma, Lung Cancer or Bladder Cancer. NCT02897765 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02897765 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
139	clinicaltrials.gov. Gemcitabine Hydrochloride, Cisplatin, and AGS-003-BLD in Treating Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Surgery. NCT02944357 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02944357 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
140	clinicaltrials.gov. A Study of Merestinib (LY2801653) in Japanese Participants With Advanced or Metastatic Cancer. NCT03027284 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03027284 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
141	clinicaltrials.gov. A Study of MOXR0916 in Combination With Atezolizumab Versus Atezolizumab Alone in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy. NCT03029832 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03029832 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
142	clinicaltrials.gov. Phase 2 Trial of Nab-paclitaxel Plus S-1 vs Gemcitabine Plus Cisplatin as 1-line Chemotherapy of Patients With Local Advanced and/or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of Urothelial Tract. NCT03051373 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051373 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
143	clinicaltrials.gov. A Prospective Study of Neoadjuvant Chemotherapy With Gemcitabine/Platinum in Muscle-Invasive or Locally-Advanced Urothelial Carcinoma of Bladder. NCT03061630 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03061630 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
144	clinicaltrials.gov. A Study of Two Dosing Schedules of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Metastatic Bladder Cancer. NCT03093922 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03093922 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
145	clinicaltrials.gov. Trial of Anti-PD-1 (Nivolumab) in Bladder Cancer Patients Recently Treated With Intravesical BCG Immunotherapy. NCT03106610 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03106610 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
146	clinicaltrials.gov. A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers. NCT03115801 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03115801 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
147	clinicaltrials.gov. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse:	A4, falsche Intervention

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03126110 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	
148	clinicaltrials.gov. Atezolizumab With or Without Bevacizumab in Cisplatin-ineligible Patients. NCT03133390 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03133390 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
149	clinicaltrials.gov. Combination Therapy With NC-6004 and Gemcitabine in Advanced Solid Tumors or Non-Small Cell Lung, Biliary and Bladder Cancer. NCT02240238 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240238 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
150	EU Clinical Trials Register. A multicenter, randomized phase II trial of vinflunine/gemcitabine versus carboplatin /gemcitabine as first line treatment in patients with metastatic urothelial carcinoma unfit for cisplatin based chemotherapy due to impaired renal function. 2013-002417-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002417-35 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A12, keine Daten berichtet
151	EU Clinical Trials Register. Target-spezifische Therapie mit Pazopanib zusätzlich zu Vinflunin bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Therapie. 2010-023406-13 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023406-13 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
152	EU Clinical Trials Register. A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. 2014-002009-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002009-40 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, keine getrennte Analyse für Vinflunin
153	EU Clinical Trials Register. Intensified methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (I-MVAC) with or without panitumumab as first-line treatment of advanced urothelial carcinoma in patients without H-Ras nor K-Ras mutations. Randomised phase II study. 2009-011882-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011882-10 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
154	EU Clinical Trials Register. A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer. 2014-002206-20 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002206-20 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A12, keine Daten berichtet
155	EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Randomized Double-Blind Phase II/III Study in the First-Line Treatment of Advanced Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urothelium Comparing Vinflunine/Gemcitabine to Placebo/Gemcitabine in Patients who are Ineligible to Receive Cisplatin-Based Therapy. 2005-003733-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003733-40 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
156	EU Clinical Trials Register. Phase II study assessing the maintenance	A2, Maintenance

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	treatment with vinflunine after first-line therapy with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract. 2011-000272-34 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000272-34 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	Therapie
157	EU Clinical Trials Register. Phase 2 study with the multi-targeted tyrosine-kinase inhibitor Pazopanib (GW786034) for patients with relapsed or refractory urothelial cancer. 2009-017093-20 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017093-20 . Aufgerufen am: 04.05.2017. (NCT01031875)	A4, falsche Intervention
158	EU Clinical Trials Register. A Phase 2 study of Paclitaxel and Ifosfamide plus either Cisplatin or Carboplatin for patients with metastatic non-transitional cell carcinoma of the bladder and the urinary tract. 2014-000043-32 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000043-32 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
159	EU Clinical Trials Register. A Phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in combination with Gemcitabine/Carboplatin versus Gemcitabine/Carboplatin alone in patients with untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are ineligible for cisplatin-based therapy. 2016-000250-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000250-35 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
160	EU Clinical Trials Register. A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. 2015-005731-41 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005731-41 . Aufgerufen am: 04.05.2017. (NCT02853305)	A12, keine Daten berichtet
161	EU Clinical Trials Register. Randomized phase II study assessing the combination of Vinflunine with Gemcitabine and Vinflunine with Carboplatin in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. 2010-020620-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020620-22 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
162	EU Clinical Trials Register. A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) compared with chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer after failure with platinum-containing chemotherapy. 2014-003231-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003231-19 . Aufgerufen am: 04.05.2017. (NCT02302807)	A12, keine Daten berichtet
163	EU Clinical Trials Register. A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal And Genitourinary Tumors. 2015-003656-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A4, falsche Intervention

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2015-003656-40 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	
164	EU Clinical Trials Register. Phase II study of the fully human monoclonal antibody against transforming growth factor-beta (TGF-beta) receptor ALK1 (PF-03446962) in relapsed or refractory urothelial cancer (UC) failing first-line treatment. 2011-005983-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005983-12 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
165	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-blind Phase 2 Study Comparing Gemcitabine and Cisplatin in Combination with OGX-427 or Placebo in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma. 2011-002424-41 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002424-41 . Aufgerufen am: 04.05.2017. (NCT01454089)	A12, keine Daten berichtet
166	EU Clinical Trials Register. Randomized Study of Larotaxel + Cisplatin (LC) vs. Gemcitabine + Cisplatin (GC) in the First Line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer. 2007-001943-23 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001943-23 . Aufgerufen am: 04.05.2017. (NCT00625664)	A2, Patienten mit Frührezidiv
167	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, multicenter, multinational, randomized, open-label, parallel-arm study of Avelumab (MSB0010718C) plus supportive care versus best supportive care alone as a maintenance treatment in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer whose disease did not progress after completion of first-line platinum-containing chemotherapy. 2015-003262-86 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003262-86 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, Maintenance Therapie
168	PharmNet.Bund. Prospektiv, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II- Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin und Sorafenib (BAY 43-9006) versus Gemcitabin plus Cisplatin und Plazebo in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms. 2005-006098-29 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 03.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
169	PharmNet.Bund. An open-label, randomised, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in combination with the EGF receptor antibody panitumumab (GemCisP) versus GemCis in the first-line therapy of locally advanced/metastatic urothelial carcinoma in patients with wild-type HRAS. 2009-015119-42 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 03.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
170	PharmNet.Bund. Randomized phase II study assessing the combination of Vinflunine with Gemcitabine and Vinflunine with Carboplatin in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. 2010-020620-22 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 03.05.2017.	A4, falsche Intervention

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
171	PharmNet.Bund. A Phase III, Randomized, Open-label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients with Unresectable Stage IV Urothelial Cancer. 2015-001633-24 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 03.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
172	PharmNet.Bund. A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. 2015-005731-41 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 03.05.2017. (NCT02853305)	A12, keine Daten berichtet
173	PharmNet.Bund. Target-spezifische Therapie mit Pazopanib zusätzlich zu Vinflunin bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Therapie. 2010-023406-13 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 03.05.2017.	A4, falsche Intervention
174	PharmNet.Bund. A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. 2014-002009-40 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 03.05.2017.	A12, keine Daten berichtet
175	PharmNet.Bund. A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) compared with chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer after failure with platinum-containing chemotherapy. 2014-003231-19 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 03.05.2017.	A4, falsche Intervention
176	PharmNet.Bund. Phase II study assessing the maintenance treatment with vinflunine after first-line therapy with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract. 2011-00272-34 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 03.05.2017.	A4, Maintenance Therapie
177	ICTRP WHO. A phase II trial of gemcitabine in a fixed dose rate infusion combined with cisplatin in patients with operable biliary tract carcinomas with the primary objective tumour response. ACTRN12605000001695 [Internet.] Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000001695 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, falsche Indikation
178	ICTRP WHO. Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 02.03 - Multicentre Phase III study comparing Radical Synchronous Chemo-Radiation (cisplatin) vs Radical Radiation Alone in the Definitive Management of Muscle Invasive Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urinary Bladder Following Maximal Trans-Urethral Resection to reduce invasive local failure. ACTRN12607000041459 [Internet.] Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000041459 .	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.05.2017	
179	ICTRP WHO. A clinical study of Adjuvant Intra-arterial Chemotherapy as prevention therapy for patients with Locally Advanced Bladder Cancer. ChiCTR-TRC-09000359 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-09000359 . Aufgerufen am 04.05.2017	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
180	ICTRP WHO. Feasibility Study Evaluating Bladder Preservation By Helical Tomotherapy Based IMRT In Muscle Invasive Bladder Cancer. CTRI/2009/091/000559 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000559 . Aufgerufen am 04.05.2017	A4, falsche Intervention
181	ICTRP WHO. a randomized controlled trial comparing modified gemcitabine+oxaliplatin(mGEMOX) to gemcitabine+cisplatin in management of unresectable gall bladder cancer. CTRI/2010/091/001406 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001406 . Aufgerufen am 04.05.2017	A2, falsche Indikation
182	ICTRP WHO. Perioperative therapy (preop chemo v/s CTRT) in locally advanced gall bladder cancers (POLCA-GB). CTRI/2016/08/007199 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007199 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, falsche Indikation
183	ICTRP WHO. Phase 1/2 Study of Biweekly ALIMTA plus Cisplatin in patients with Locally Advanced, non-Resectable or Metastatic Urothelial Cancer. EUCTR2004-004149-16-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004149-16-ES . Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
184	ICTRP WHO. Phase II clinical trial of Cisplatin, Gemcitabine and Trastuzumab (Herceptin®) as first line treatment of advanced irresectable transitional-cell urothelial carcinoma with overexpression of C-erbB-2 - UROTELIALHER2. EUCTR2004-005241-36-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-005241-36-ES . Aufgerufen am: 04.05.2017	A12, noch keine Ergebnisse verfügbar
185	ICTRP WHO. Prospektiv, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II- Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin und Sorafenib (BAY 43-9006) versus Gemcitabin plus Cisplatin und Plazebo in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms - SUSE. EUCTR2005-006098-29-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-006098-29-DE . Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
186	ICTRP WHO. A randomized phase II study in the advanced or metastatic transitional cell urotelium carcinoma between Gemcitabine + Cisplatin e Gemcitabine + Cisplatin + Taxolo - ND. EUCTR2006-002737-21-IT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002737-21-IT . Aufgerufen am: 04.05.2017	A12, keine Daten berichtet
187	ICTRP WHO. Randomized Study of LAROTAXEL + Cisplatin (LC) vs. Gemcitabine + Cisplatin (GC) in the First Line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer - CILAB. EUCTR2007-001943-23-NL [Internet]. Adresse:	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001943-23-NL , Aufgerufen am 04.05.2017	
188	ICTRP WHO. Phase II Trial of Neoadjuvent Cisplatin, Gemcitabine and Sunitinib Malate followed by radical cystectomy for transitional Cell Carcinoma (TCC) of the bladder. EUCTR2008-006214-26-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006214-26-GB , Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
189	ICTRP WHO. Intensified methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (I-MVAC) with or without panitumumab as first-line treatment of advanced urothelial carcinoma in patients without H-Ras nor K-Ras mutations. Randomised phase II study. EUCTR2009-011882-10-FR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011882-10-FR , Aufgerufen am 04.05.2017	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
190	ICTRP WHO. Prospective multicentric evaluation of a bladder preservation strategy using a combination of neoadjuvant chemotherapy with intensified MVAC (Méthotrexate + vinblastine + adriamidine + Cisplatin) and optimal bladder transurethral resection in patients with a localized muscle infiltrative urothelial carcinoma (protocol ReChiVe) - ReChiVe. EUCTR2009-014264-19-FR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014264-19-FR , Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
191	ICTRP WHO. An open-label, randomised, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in combination with the EGF receptor antibody panitumumab (GemCisP) versus GemCis in the first-line therapy of locally advanced/metastatic urothelial carcinoma in patients with wild-type HRAS - PURO. EUCTR2009-015119-42-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015119-42-DE , Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
192	ICTRP WHO. Randomized phase II study assessing the combination of Vinflunine with Gemcitabine and Vinflunine with Carboplatin in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. EUCTR2010-020620-22-FR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020620-22-FR , Aufgerufen am: 04.05.2017	A4, falsche Intervention
193	ICTRP WHO. Target-spezifische Therapie mit Pazopanib zusätzlich zu Vinflunin bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Therapie. EUCTR2010-023406-13-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023406-13-DE , Aufgerufen am: 04.05.2017	A4, falsche Intervention
194	ICTRP WHO. Phase II study assessing the maintenance treatment with vinflunine after first-line therapy with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract. - JASiMA - JAVLOR Switch in Maintenance. EUCTR2011-000272-34-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000272-34-DE , Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, kein Progress nach früherer platinhaltiger Chemotherapie
195	ICTRP WHO. A Phase III randomised trial of Peri-Operative chemotherapy versus sUrveillance in upper Tract urothelial cancer - POUT. EUCTR2011-002577-33-GB [Internet]. Adresse:	A2, kein Progress nach früherer platinhaltiger

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002577-33-GB . Aufgerufen am: 04.05.2017	Chemotherapie
196	ICTRP WHO. A Phase II Trial of Combination Cabazitaxel and Cisplatin Chemotherapy in the Neoadjuvant Treatment of Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder - Bristol Bladder Trial. EUCTR2011-004090-82-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004090-82-GB . Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
197	ICTRP WHO. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) A randomized, multidisciplinary, multinational AIO/DGAV/DGVS phase III. EUCTR2012-005078-70-NL [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005078-70-NL . Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, falsche Indikation
198	ICTRP WHO. A multicenter, randomized phase II trial of vinflunine/gemcitabine versus carboplatin /gemcitabine as first line treatment in patients with metastatic urothelial carcinoma unfit for cisplatin based chemotherapy due to impaired renal function. - NUCOG I-VINGEM. EUCTR2013-002417-35-SE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002417-35-SE . Aufgerufen am: 04.05.2017	A4, falsche Intervention
199	ICTRP WHO. A Phase 2 study of Paclitaxel and Ifosfamide plus either Cisplatin or Carboplatin for patients with metastatic non-transitional cell carcinoma of the bladder and the urinary tract. EUCTR2014-000043-32-IT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000043-32-IT . Aufgerufen am: 04.05.2017	A4, falsche Intervention
200	ICTRP WHO. A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer - MK-3475 vs. paclitaxel, Docetaxel or vinflunine in metastatic urothelial cancer. EUCTR2014-002009-40-BE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002009-40-BE . Aufgerufen am: 04.05.2017	A4, keine getrennte Analyse für Vinflunin
201	ICTRP WHO. Phase II study of neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy versus upfront surgery in patients with resectable proximal biliary tract cancer: - BBC. EUCTR2014-002382-30-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002382-30-GB . Aufgerufen am 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
202	ICTRP WHO. A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) compared with chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer after failure with platinum-containing chemotherapy. EUCTR2014-003231-19-CZ [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003231-19-CZ . Aufgerufen am: 04.05.2017	A4, falsche Intervention
203	ICTRP WHO. Randomized phase III study comparing vinflunine-gemcitabine and gemcitabine-carboplatin combinations in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic urothelial carcinoma. - Jasint-2. EUCTR2014-	A4, falsche Intervention

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	005396-82-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005396-82-ES . Aufgerufen am: 04.05.2017	
204	ICTRP WHO. SGI-110 to potentiate platinum response: A phase Ib/randomised IIa open label clinical trial combining SGI-110 with cisplatin and gemcitabine chemotherapy - SPIRE. EUCTR2015-004062-29-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004062-29-GB . Aufgerufen am: 04.05.2017	A4, falsche Intervention
205	ICTRP WHO. Phase Ib/II study assessing the neo-adjuvant combination therapy of vinflunine with cisplatin followed by radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer - JaNEO. EUCTR2016-000081-33-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000081-33-DE . Aufgerufen am 04.05.2017	A4, falsche Intervention
206	ICTRP WHO. A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Trial of NC-6004 (Nanoparticle Cisplatin) plus Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors or Squamous Non-Small Cell Lung, Biliary Tract, and Bladder Cancer. EUCTR2016-000084-16-BG [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000084-16-BG . Aufgerufen am 04.05.2017	A4, falsche Intervention
207	ICTRP WHO. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin (GC) versus dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. EUCTR2016-000658-37-AT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000658-37-AT . Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
208	ICTRP WHO. A Randomised Trial to Compare the Effects of Methotrexate and Vinblastine with Cisplatin, Methotrexate and Vinblastine in the Treatment of T4b, Locally Recurrent and Metastatic Transitional Cell Carcinoma. ISRCTN11318989 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11318989 . Aufgerufen am 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
209	ICTRP WHO. A Multicentre Randomised Feasibility Study of Adjuvant Chemotherapy (CT) following Radical Primary Treatment for Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Bladder. ISRCTN16638426 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16638426 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
210	ICTRP WHO. Fibroblast growth factor receptors (FGFR) Inhibition for Epithelial Solid Tumours: a phase Ib trial of AZD4547 in combination with gemcitabine and cisplatin. ISRCTN44149443 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN44149443 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A4, falsche Intervention
211	ICTRP WHO. Phase II randomised placebo controlled NEOadjuvant chemotherapy study of Nintedanib with Gemcitabine and Cisplatin in locally advanced muscle invasive BLADder cancEr. ISRCTN56349930 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN56349930 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
212	ICTRP WHO. Phase I/II feasibility study of cetuximab with 5-fluorouracil (5FU) and mitomycin C or cisplatin with concurrent radiotherapy in muscle	A2, keine frühere platinhaltige

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	invasive bladder cancer. ISRCTN80733590 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN80733590 . Aufgerufen am: 04.05.2017	Chemotherapie
213	ICTRP WHO. Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas and other biliary tract tumours: a multicentre, randomised, phase III study. ISRCTN82956140 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN82956140 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, falsche Indikation
214	ICTRP WHO. Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas and other biliary tract tumours: a multicentre, randomised phase II study. ISRCTN96194255 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN96194255 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, falsche Indikation
215	ICTRP WHO. A phase I/II single-arm trial to evaluate the combination of cisplatin and gemcitabine with the mTOR inhibitor temsirolimus for first-line treatment of patients with advanced transitional carcinoma of the urothelium. ISRCTN31546330 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN31546330 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A4, falsche Intervention
216	ICTRP WHO. A phase II single-arm trial to evaluate cisplatin and gemcitabine chemotherapy in combination with sunitinib for first-line treatment of patients with advanced transitional carcinoma of the urothelium. ISRCTN54607216 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN54607216 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A4, falsche Intervention
217	ICTRP WHO. A phase II trial of neoadjuvant chemotherapy using the combination of gemcitabine and cisplatin for patients with initially unresectable locally advanced biliary tract cancer. JPRN-UMIN000015330 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015330 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
218	ICTRP WHO. Phase II study of a combined Paclitaxel, Gemcitabine, and Cisplatin chemotherapy regimen for advanced urothelial carcinoma. JPRN-UMIN000001979 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001979 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A12, keine Daten berichtet
219	ICTRP WHO. Multicenter study: Effect of combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of anticancer agent with concurrent radiation for locally invasive bladder cancer. JPRN-UMIN000002337 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002337 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A4, falsche Intervention
220	ICTRP WHO. Effect of combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of cisplatin with concurrent radiation for locally invasive bladder cancer: multi-center study. JPRN-UMIN000002508 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002508 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A4, falsche Intervention
221	ICTRP WHO. Multicenter study: Effect of combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of anticancer agent with concurrent radiation for elderly patients (or renal failure) with locally invasive bladder cancer. JPRN-	A4, falsche Intervention

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	UMIN000002913 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002913 . Aufgerufen am: 04.05.2017	
222	ICTRP WHO. neoadjuvant combined chemotherapy with gemcitabine, cisplatin and zoledronic acid against muscle invasive bladder cancer. JPRN-UMIN000003146 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003146 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
223	ICTRP WHO. Multi-institutional clinical phaseII trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in patients with invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder. JPRN-UMIN000003738 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003738 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
224	ICTRP WHO. Bladder preservation therapy with GC radiation against invasive bladder cancer. JPRN-UMIN000006363 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006363 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A4, falsche Intervention
225	ICTRP WHO. Phase 1 and 2 study on negative-balance isolated pelvic perfusion. JPRN-UMIN000012151 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012151 . Aufgerufen am: 04.05.2017	A2, falsche Indikation
226	ICTRP WHO. Pazopanib and Vinflunine in Urothelial Cancer of the Bladder. NCT01265940 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01265940 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
227	ICTRP WHO. Neoadjuvant Gemcitabine and Fractionated, Weekly Cisplatin For Muscle Invasive Bladder Cancer and Patients Not Candidates For High Dose Cisplatin. NCT02030574 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02030574 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
228	ICTRP WHO. Intravesical Cabazitaxel, Gemcitabine, and Cisplatin (CGC) in the Treatment Urothelial Carcinoma of the Bladder. NCT02202772 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202772 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
229	ICTRP WHO. Gemcitabine, Cisplatin, and Sunitinib (GC-S) as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. NCT00847015 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00847015 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
230	ICTRP WHO. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Bladder Cancer. NCT01801644 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01801644 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
231	ICTRP WHO. First-Line Treatment of Advanced Bladder Cancer Randomized vs. Gemcitabine ± Vinflunine in Patients Ineligible to Receive Cisplatin-Based Therapy. NCT00389155 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00389155 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
232	ICTRP WHO. Eribulin Mesylate Administered in Combination With Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Gemcitabine Plus Cisplatin Alone as First-	A2, keine frühere platinhaltige

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer. NCT01126749 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01126749 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	Chemotherapie
233	ICTRP WHO. Neoadjuvant Dose Dense Gemcitabine and Cisplatin (DD GC) In Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. NCT01589094 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01589094 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
234	ICTRP WHO. Trial of Paclitaxel Plus Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer. NCT02560038 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02560038 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
235	ICTRP WHO. Gemcitabine and Split-dose Cisplatin (GC) Plus Sorafenib in Chemotherapy-naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. NCT00714948 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00714948 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
236	ICTRP WHO. A Pilot Safety Study of Atezolizumab Combination With Cisplatin + Gemcitabine in Pts With Metastatic Bladder Cancer. NCT02989584 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02989584 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
237	ICTRP WHO. Gemcitabine, Cisplatin, and Amifostine Following Surgery in Treating Patients With Locally Advanced Bladder Cancer. NCT00006105 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006105 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
238	ICTRP WHO. Phase I Study With Sorafenib in Addition to Vinflunine in Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. NCT01844947 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01844947 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
239	ICTRP WHO. JAVLOR Association Study in CDDP-unfit Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma: Gemcitabine Versus Carboplatin. NCT01599013 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01599013 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
240	ICTRP WHO. Lapatinib, Cisplatin, Gemcitabine as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. NCT00623064 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00623064 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
241	ICTRP WHO. Study of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Cetuximab in Urothelial Cancer. NCT00645593 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00645593 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
242	ICTRP WHO. Neoadjuvant Cisplatin, Gemcitabine, Sunitinib Malate + Radical Cystectomy for TCC. NCT00859339 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00859339 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
243	ICTRP WHO. Cisplatin, Paclitaxel, and Gemcitabine in Treating Patients	A2, keine frühere

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	With Progressive Unresectable Regional or Metastatic Bladder Cancer. NCT00006118 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006118 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	platinhaltige Chemotherapie
244	ICTRP WHO. Sirolimus, Cisplatin, and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Bladder Cancer. NCT01938573 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01938573 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
245	ICTRP WHO. Gemcitabine, Cisplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer. NCT00556621 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00556621 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
246	ICTRP WHO. Randomized Phase III Trial of Leukine® vs Neupogen® in Patients Receiving Cisplatin & Gemcitabine for Urothelial Cancer. NCT00237575 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00237575 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
247	ICTRP WHO. Cisplatin, Gemcitabine and Bevacizumab in Combination for Metastatic Transitional Cell Cancer. NCT00234494 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00234494 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
248	ICTRP WHO. Cisplatin and Gemcitabine Compared With Observation in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Bladder Cancer. NCT00054626 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00054626 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
249	ICTRP WHO. Clinical Trial Of Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) In Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC). NCT01663285 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01663285 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
250	ICTRP WHO. Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer. NCT02300610 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300610 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
251	ICTRP WHO. A Study of ALT-801 in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Muscle Invasive or Metastatic Urothelial Cancer. NCT01326871 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01326871 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
252	ICTRP WHO. Cisplatin, Gemcitabine Hydrochloride, and Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Transitional Cell Cancer of the Bladder. NCT01222676 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01222676 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
253	ICTRP WHO. Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy. NCT02690558 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02690558 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
254	ICTRP WHO. Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin (MVAC) Followed by Gemcitabine Plus Cisplatin (GEM+CDDP) in Locally	A4, falsche Intervention

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Advanced or Metastatic Bladder Cancer. NCT00635726 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00635726 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	
255	ICTRP WHO. Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects. NCT02365766 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02365766 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
256	ICTRP WHO. A Phase II Trial Evaluating an Organ-conserving Strategy by Radiochemotherapy for Muscle-infiltrative Bladder Cancer. NCT01495676 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01495676 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
257	ICTRP WHO. Neoadjuvant Chemo (Gemcitabine and Cisplatin) With Radical Cystectomy or Radiotherapy in Patients With Bladder Cancer. NCT00490880 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00490880 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
258	ICTRP WHO. Phase II Gemcitabine + Cisplatin +/- Iressa Bladder CCT. NCT00246974 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00246974 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
259	ICTRP WHO. Cisplatin and Gemcitabine Hydrochloride With or Without ATR Kinase Inhibitor VX-970 in Treating Patients With Metastatic Urothelial Cancer. NCT02567409 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02567409 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A12, keine Daten vorliegend
260	ICTRP WHO. Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin Before Surgery in Treating Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. NCT01611662 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01611662 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
261	ICTRP WHO. A Trial With Vinflunine in Patients With Metastatic Bladder Cancer and Impaired Renal Function. NCT02665039 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02665039 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A12, keine Daten vorliegend
262	ICTRP WHO. Cisplatin, Bevacizumab, and Gemcitabine Followed by Surgery, Bevacizumab, and Paclitaxel in Treating Patients With Locally Advanced Nonmetastatic Bladder Cancer That Can Be Removed By Surgery. NCT00268450 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00268450 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
263	ICTRP WHO. Neoadjuvant Chemotherapy With Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin and Cisplatin (M-VAC) Plus Avastin in Patients With Urothelial Cancer. NCT00506155 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00506155 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
264	ICTRP WHO. Gemcitabine, Paclitaxel, and Cisplatin in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urothelium. NCT00310011 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00310011 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
265	ICTRP WHO. Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer That Was Removed by Surgery. NCT00777491 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777491 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
266	ICTRP WHO. Radiation Therapy and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer. NCT00003930 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003930 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
267	ICTRP WHO. S1314, Co-expression Extrapolation (COXEN) Program to Predict Chemotherapy Response in Patients With Bladder Cancer. NCT02177695 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02177695 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
268	ICTRP WHO. Combination Chemotherapy and Radiation Therapy With/Without Surgery In Patients With Stage II/III Bladder Cancer. NCT00055601 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00055601 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
269	ICTRP WHO. Trimodality Bladder Preservation Therapy: Maximal Transurethral Resection Followed by Accelerated Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (AMVAC) and Concurrent Chemoradiation With Intensity Modulated Radiation Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. NCT02710734 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02710734 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
270	ICTRP WHO. Cisplatin Plus Gemcitabine With or Without Paclitaxel in Treating Patients With Stage IV Urinary Tract Cancer. NCT00022191 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00022191 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
271	ICTRP WHO. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Bladder Cancer. NCT00014534 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00014534 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
272	ICTRP WHO. Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin or High-Dose Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin Hydrochloride, and Cisplatin in Treating Patients With Urothelial Cancer. NCT01639521 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639521 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
273	ICTRP WHO. Gene Expression Profiling in Patients With Invasive Bladder Cancer Receiving Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin. NCT00516750 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516750 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
274	ICTRP WHO. Fluorouracil, Leucovorin, Gemcitabine, and Cisplatin in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Adenocarcinoma of the Urothelium or Urachal Remnant. NCT00082706 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00082706 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
275	ICTRP WHO. Transurethral Resection of Bladder Tumor (TURBT) Combined With Adjuvant Intravenous GC Chemotherapy for Non-muscle-invasive Bladder Cancer. NCT02716961 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716961 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A7, nicht vergleichend
276	ICTRP WHO. S0121, Neoadjuvant Carboplatin, Paclitaxel, and Gemcitabine Followed by Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Recurrent Carcinoma of the Urothelium. NCT00055835 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00055835 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
277	ICTRP WHO. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage IV Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer. NCT00005086 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005086 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A12, keine Daten berichtet
278	ICTRP WHO. Gemcitabine and Split-Dose Cisplatin Plus Everolimus (RAD001) in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. NCT01182168 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01182168 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
279	ICTRP WHO. A Phase 2 Study Comparing Chemotherapy in Combination With OGX-427 or Placebo in Patients With Bladder Cancer. NCT01454089 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01454089 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
280	ICTRP WHO. Combination Chemotherapy in Patients With Advanced Urinary Tract Cancer. NCT00002684 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002684 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
281	ICTRP WHO. Perioperative Chemotherapy for Patients With Locally Advanced Bladder Cancer. NCT01812369 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01812369 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
282	ICTRP WHO. Phase Ib Study of Gemcitabine Plus Cisplatin or Carboplatin Plus Dovitinib in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT01496534 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01496534 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
283	ICTRP WHO. Dose-Dense MVAC With Pegfilgrastim Support in Subjects With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. NCT00808639 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00808639 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
284	ICTRP WHO. 4B951, Combination Chemotherapy in Treating Patients With Bladder Cancer. NCT00005047 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005047 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
285	ICTRP WHO. Neoadjuvant Ifosfamide, Doxorubicin, Gemcitabine, and Cisplatin in Treating Patients Who Are Undergoing Radical Cystectomy for Locally Advanced Carcinoma (Cancer) of the Urothelium. NCT00080795 [Internet]. Adresse:	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00080795 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	
286	ICTRP WHO. Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Advanced Urinary Tract Cancer. NCT00942331 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00942331 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A12, keine Daten berichtet
287	ICTRP WHO. Combination Chemotherapy Following Surgery in Treating Patients With Advanced Bladder Cancer. NCT00003133 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003133 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
288	ICTRP WHO. Radiation Therapy and Chemotherapy in Treating Patients With Stage I Bladder Cancer. NCT00981656 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00981656 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
289	ICTRP WHO. Surgery Plus Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Cancer of the Urinary Tract. NCT00006111 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006111 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
290	ICTRP WHO. Pembrolizumab With Chemoradiotherapy as Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer. NCT02662062 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662062 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
291	ICTRP WHO. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic or Locally Advanced Bladder Cancer. NCT00003105 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003105 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
292	ICTRP WHO. Radiation Therapy and Chemotherapy Following Surgery in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer. NCT00003642 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003642 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
293	ICTRP WHO. Adjuvant Post-radical Cystectomy Treatment for Bladder Cancer. NCT01734798 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01734798 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
294	ICTRP WHO. Efficacy of Combination of Trastuzumab to Gemcitabine - Platinum Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. NCT01828736 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828736 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A12, keine Daten berichtet
295	ICTRP WHO. Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361). NCT02853305 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853305 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
296	ICTRP WHO. Two-Drug Combination Chemotherapy Compared With Four-Drug Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urothelium. NCT00003376 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003376 .	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.05.2017.	
297	ICTRP WHO. Copanlisib (BAY 80-6946) in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Cholangiocarcinoma. NCT02631590 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631590 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
298	ICTRP WHO. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Bladder Cancer. NCT00003701 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003701 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
299	ICTRP WHO. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II Bladder Cancer. NCT00002919 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002919 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
300	ICTRP WHO. Comparison of Immediate and Delayed Adjuvant Chemotherapy in Treating Patients Who Have Undergone a Radical Cystectomy for Stage III or Stage IV Transitional Cell Carcinoma of the Bladder Urothelium. NCT00028756 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00028756 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
301	ICTRP WHO. Transurethral Resection and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II or Stage III Bladder Cancer. NCT00003640 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003640 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
302	ICTRP WHO. Gemcitabine and Cisplatin Plus Sorafenib in Patients With Advanced Biliary Tract Carcinomas Naive to Systemic Therapy. NCT00919061 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00919061 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
303	ICTRP WHO. Veliparib, Cisplatin, and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Biliary, Pancreatic, Urothelial, or Non-Small Cell Lung Cancer. NCT01282333 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01282333 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
304	ICTRP WHO. Adjuvant Chemotherapy Following Radical Cystectomy to Treat Locally Advanced Bladder Cancer. NCT02074189 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02074189 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
305	clinicaltrials.gov Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Cisplatin Compared to Observation After Curative Intent Resection of Biliary Tract Cancer (ACTICCA-1). NCT02170090 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02170090 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
306	ICTRP WHO. Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors. NCT02496208 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
307	ICTRP WHO. 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).	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT02553642 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553642 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	
308	ICTRP WHO. Phase I Study of Enadenotucirev and PD-1 Inhibitor in Subjects With Metastatic or Advanced Epithelial Tumors (SPICE). NCT02636036 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02636036 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
309	ICTRP WHO. Study of Intratumoral REOLYSIN® in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy in Muscle-invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. NCT02723838 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723838 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
310	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors. NCT02834013 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834013 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
311	ICTRP WHO. Neoadjuvant Nivolumab With and Without Urelumab in Patients With Cisplatin-Ineligible Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. NCT02845323 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02845323 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
312	ICTRP WHO. Perioperative Therapy Preoperative Chemotherapy Versus Chemoradiotherapy in Locally Advanced Gall Bladder Cancers (POLCAGB). NCT02867865 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867865 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
313	ICTRP WHO. Celecoxib With Chemotherapy in Localized, Muscle-Invasive Bladder Cancer (BLAST). NCT02885974 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02885974 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
314	ICTRP WHO. Palbociclib With Cisplatin or Carboplatin in Advanced Solid Tumors. NCT02897375 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897375 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
315	ICTRP WHO. A Personalized Cancer Vaccine (NEO-PV-01) w/ Nivolumab for Patients With Melanoma, Lung Cancer or Bladder Cancer. NCT02897765 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897765 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
316	ICTRP WHO. Gemcitabine Hydrochloride, Cisplatin, and AGS-003-BLD in Treating Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Surgery. NCT02944357 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02944357 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
317	ICTRP WHO. A Study of Merestinib (LY2801653) in Japanese Participants With Advanced or Metastatic Cancer. NCT03027284 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03027284 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
318	ICTRP WHO. A Prospective Study of Neoadjuvant Chemotherapy With Gemcitabine/Platinum in Muscle-Invasive or Locally-Advanced Urothelial	A2, keine frühere platinhaltige

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Carcinoma of Bladder. NCT03061630 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061630 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	Chemotherapie
319	ICTRP WHO. Trial of Anti-PD-1 (Nivolumab) in Bladder Cancer Patients Recently Treated With Intravesical BCG Immunotherapy. NCT03106610 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106610 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, keine frühere platinhaltige Chemotherapie
320	ICTRP WHO. A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers. NCT03115801 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115801 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
321	ICTRP WHO. A Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin In Unresectable Or Metastatic Biliary Tract and Gallbladder Cancer. NCT00123825 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00123825 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, falsche Indikation
322	ICTRP WHO. Randomized Phase II-III Study of Chemoradiation With Fluorouracil and Cisplatin Versus Chemotherapy (Gemcitabine/Oxaliplatin) in Non Resectable But Non Metastatic Cancer of the Biliary Tract. NCT00304135 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00304135 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, falsche Indikation
323	ICTRP WHO. Randomised Phase II Trial of Cediranib (AZD2171) Versus Placebo in Addition to Cisplatin/Gemcitabine Chemotherapy for Patients With Advanced Biliary Tract Cancers. NCT00939848 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939848 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, falsche Indikation
324	ICTRP WHO. Phase I Trial of Everolimus, Gemcitabine, and Cisplatin for Patients With Solid Tumors Refractory to Standard Therapy. NCT00949949 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00949949 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, falsche Indikation
325	ICTRP WHO. A Phase III Study of New Chemotherapy Regimen in the Treatment of Advanced Gallbladder Carcinoma. NCT01053390 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01053390 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, falsche Indikation
326	ICTRP WHO. Phase II Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) and Chemotherapy for Unresectable Cholangiocarcinoma Followed by Liver Transplantation. NCT01151761 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01151761 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, falsche Indikation
327	ICTRP WHO. ABC-04 a Phase 1B Study of Cisplatin, Gemcitabine and Selumetinib in Patients With Advanced Biliary Tract Cancer. NCT01242605 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01242605 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, falsche Indikation
328	ICTRP WHO. A Phase I Study of ADH-1 and Gemcitabine Plus Cisplatin in Patients With Unresectable or Metastatic Pancreatic and Biliary Tract Cancers. NCT01825603 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01825603 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, falsche Indikation

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
329	ICTRP WHO. A Randomized Phase II Trial of MEK Inhibitor Selumetinib (AZD6244) Combined Continuously or Sequentially With Cisplatin/Gemcitabine (CIS/GEM) Versus CIS/GEM Alone in Patients With Advanced Biliary Cancer. NCT02151084 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02151084 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, falsche Indikation
330	ICTRP WHO. A Phase Ib, Multi-centre, Open-label Study of a First-in-class Nucleotide Analogue Acelarin (NUC-1031) in Combination With Cisplatin in Patients With Locally Advanced/Metastatic Biliary Tract Cancers. NCT02351765 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351765 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, falsche Indikation
331	ICTRP WHO. A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of DKN-01 in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Patients With Advanced Carcinoma Primary to the Intra- or Extra-hepatic Biliary System or Gallbladder. NCT02375880 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02375880 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, falsche Indikation
332	ICTRP WHO. A Pilot Multi-arm Study of sEphB4-HSA in Combination With Different Chemotherapy Regimens in Patients With Specific Advanced or Metastatic Solid Tumors. NCT02495896 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02495896 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, falsche Indikation
333	ICTRP WHO. A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Unresectable Stage IV Urothelial Cancer. NCT02516241 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02516241 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A4, falsche Intervention
334	ICTRP WHO. Randomized Phase II Study of Cisplatin and Etoposide Versus Temozolomide and Capecitabine in Patients With Advanced G3 Non-small Cell Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinomas. NCT02595424 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595424 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, falsche Indikation
335	ICTRP WHO. Randomized Controlled Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy Vs. no Chemotherapy for Patients With Carcinoma of Gallbladder Undergoing Curative Resection. NCT02778308 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778308 . Aufgerufen am: 04.05.2017.	A2, falsche Indikation

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 4-144 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 4-144 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Hinweis: Da es sich bei allen Studien entweder um einarmig durchgeführte Studien oder um Studien handelt, bei denen nur ein Arm für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet wurde, wurde die Darstellung des Studiendesigns und der -methodik der einzelnen Studien anhand der Kriterien für nicht-randomisierte Studien gemäß TREND 2004 (9) vorgenommen.

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-275

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	Bei der Studie handelt es sich um ein Behandlungsverfahren als Zweitlinientherapie mit Nivolumab von Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie. Es soll für Patienten eine komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR) erreicht werden. Die Behandlung mit Nivolumab wurde bis zur Progression der Krankheit fortgesetzt oder unterbrochen ohne Progression bei Patienten auf Grund von Toxizität oder anderen Gründen. Es liegen der finale CSR vom 25.07.2016 und ein Addendum vom 25.10.2016 vor.
Einleitung, Hintergrund		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale	Die offene, nicht vergleichende, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie mit dem Wirkstoff Nivolumab wurde für Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie initiiert.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	Zum Zeitpunkt des CSRs und dessen Addendums hatten sich 412 Patienten in die Studie eingeschrieben. Von diesen wurden 270 mit Nivolumab behandelt. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem die vordefinierte Anzahl nach dem Prinzip „letzter Patient erste Behandlung“ (LPFT) erreicht war.

		<p>Die Studie bestand aus 3 Phasen:</p> <p>Screening-Phase: Die Patienten wurden gescreent bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien.</p> <p>Behandlungsphase: Die Behandlung von Patienten mit Nivolumab wurde bis zur Progression der Krankheit oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression auf Grund der Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt. Dann folgte für diese Patienten mit beendeter Behandlung die Phase des Follow-ups (siehe nächster Sinnabschnitt).</p> <p>Für alle Patienten, die das Arzneimittel erhielten, wurden der Nutzen und die Sicherheit bestimmt.</p> <p>Studien-Assessment: Das Ansprechen auf die Therapie wurde bei Patienten mit Hilfe der bildgebenden Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRI) während der Behandlung überprüft. Die behandelten Patienten erhielten ihre erste Dosis von Nivolumab am Tag 1 der ersten Woche. Die Assessments unter Behandlung von Nivolumab begannen in Woche 9 (± 7 Tage) alle acht Wochen bis Woche 48 und danach alle 12 Wochen.</p> <p>Nachbeobachtungsphase (Follow-up): Nach Absetzen der Arzneimittelgabe wurden die Patienten für das Gesamtüberleben alle 3 Monate bis zum Tod, Loss-to-Follow-up oder Rücknahme der Einverständniserklärung nachbeobachtet.</p> <p>Haupteinschlusskriterien für die Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre mit unterschriebener Einverständniserklärung • Histologische oder zytologische Evidenz für metastasiertes oder nicht-reziesierbares Urothelkarzinom der Harnblase, Urethra, Ureter oder Nierenbecken. • Patienten mußten eine metastasierte oder nicht-reziesierbare (cT4b oder ein N+ [N1-3] oder M-1) Erkrankung haben. • Patienten mußten eine im CT oder MRT nach RECIST 1.1 Kriterien messbare Erkrankung haben. • Patienten mußten eine Progression oder ein Rezidiv nach Behandlung <ul style="list-style-type: none"> ○ mit mindestens einer platinhaltigen Chemotherapie für metastasiertes oder nicht-reziesierbares, lokal fortgeschrittenes Urothelkarzinom haben oder ○ innerhalb von 12 Monaten mit einer perioperativen (neoadjuvant oder adjuvant) Behandlung mit Platin im Rahmen einer Zystektomie für ein lokales
--	--	--

		<p style="text-align: center;">muskelinvasives Urothelkarzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit mehr als zwei früheren Therapielinien durften keine Lebermetastasen haben. Sequentielle Chemotherapien als geplante Sequenz zum optimierten Ansprechen zählten als eine Linie. • ECOG-PS 0 oder 1 • Frühere palliative Radiotherapie musste mindestens zwei Wochen vor Beginn der Studientherapie beendet werden. Patienten mussten eine messbare Erkrankung außerhalb des bestrahlten Gebiets haben. Patienten mit Progression in der bestrahlten Region waren ebenfalls geeignet. <p>Ausschlusskriterien für die Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Hirnmetastasen oder leptomeningeale Metastasen. Patienten mit Hirnmetastasen waren geeignet, wenn diese behandelt wurden und im MRT keine Evidenz für Progression für mindestens 4 Wochen nach Behandlung und mindestens 28 Wochen vor Beginn der Studienmedikation vorlag. Die Fälle mussten mit einem Medical Monitor besprochen werden. Hirnläsionen gelten nicht als messbare Erkrankung. Zusätzlich durfte es keine Notwendigkeit für immunsuppressive systemische Kortikosteroide für mindestens zwei Wochen vor Beginn der Studienmedikation geben. • Jede schwerwiegende oder unkontrollierbare Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes das Risiko erhöht, die Studienteilnahme oder Applikation der Studienmedikation zu gefährden, die Fähigkeit des Patienten einzuschränken, die Therapie nach Protokoll zu erhalten oder die die Interpretation der Studienergebnisse erschwert. • Frühere aktive maligne Tumore innerhalb der letzten 3 Jahre vor Studienbeginn, außer lokal heilbare Karzinome. • Patienten mit aktiver, bekannter oder vermuteter autoimmuner Erkrankung. • Patienten mit einer Verfassung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienmedikation erfordern. • Frühere Behandlung mit anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 Antikörpern, anti-CD137 oder anderen Antikörpern oder andere zielgerichtete Therapien zu T-Zellen Stimulation oder Immun-Checkpoint Inhibitoren • Alle Toxizitäten früherer Krebstherapien außer Neuropathie, Alopezie und Fatigue müssen wieder auf CTCAE Grad 1 oder zum Baseline-Wert zurück sein. Patienten mit langanhaltenden Toxizitäten wie z.B. Neuropathie nach platinhaltiger Chemotherapie sind ausgeschlossen. Neuropathie darf höchstens
--	--	---

		<p>einen CTCAE Grad 2 haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit jeglicher Chemotherapie, Bestrahlung, Biologikum als Krebstherapie oder einer investigativen Medikation innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienmedikation. Frühere palliative Strahlentherapie musste mindestens 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation beendet sein. • Positiver Hepatitis B oder C Test, der auf eine aktive oder chronische Infektion hinweist. • Bekannte HIV Infektion oder bekannte AIDS Erkrankung. <p>Studienzentren</p> <p>412 Patienten wurden an 63 Studienzentren in 11 Ländern (Australien, Belgien, Tchechien, Finnland, Deutschland, Italien, Japan, Polen, Spanien, Schweden und USA) behandelt.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Nivolumab wurde mit 3 mg/kg intravenös über 60 Minuten am ersten Tag eines Zyklus von 14 Tagen gegeben. Die Behandlung wurde solange fortgesetzt bis eine unakzeptable Toxizität oder eine Progression der Krankheit auftrat.
5	Spezifisches Studienziel	<p>Mit der Studie CA209-275 sollte primär der medizinische Nutzen von Nivolumab bestimmt werden, gemessen durch die objektive Ansprechrates (ORR) basierend auf BIRC-Assessment und definiert als Anteil der Patienten, die entweder eine teilweise (PR) oder komplette Remission (CR) gemäß der RECIST 1.1 Kriterien erlangt haben.</p> <p>Mit der Phase-II-Studie soll die Wirksamkeit von Nivolumab beim Urothelkarzinom bei Erwachsenen mit dem definierten primären Endpunkt als ORR (BIRC nach RECIST 1.1 Kriterien) evaluiert werden. Zusätzlich soll die Sicherheit mit einem Sicherheitsassessment über Todesfälle, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegend unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch oder Dosisänderung führten, immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und klinische Laborparameter evaluiert werden.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>ORR nach dem BIRC Assessment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um den klinischen Nutzen von Nivolumab zu messen, wurde die objektive Ansprechrates (ORR) basierend auf der Bewertung durch das verblindete unabhängige radiologische Review Komitee (BIRC) bestimmt. Dabei ist die ORR definiert als Anzahl von Patienten mit der besten „overall“ Ansprechrates (BOR) von CR oder PR nach den RECIST 1.1 Kriterien des BIRC-Assessments, geteilt durch die Anzahl der behandelten Patienten. BOR ist definiert als das beste Ansprechen zwischen dem Datum der ersten Arzneimittelgabe bis zur dokumentierten Progression oder bis zu einer anschließenden

		<p>Therapie, je nachdem was zuerst eintritt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR nach Prüfarztbewertung • Progressionsfreies Überleben als Zeit von der Randomisierung bis zur Progression nach BIRC Bewertung oder Tod (was früher auftrat) oder Zensierung bei Studienabbruch oder Studienende für Patienten ohne Ereignis. • Gesamtüberleben (OS) Das OS ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Arzneimittelgabe bis zum Datum des Todes. Patienten ohne dokumentierten Tod werden zum Zeitpunkt, als sie das letzte Mal am Leben waren, zensiert. <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben als Zeit von der Randomisierung bis zur Progression nach Prüfarzt-Bewertung oder Tod (was früher auftrat) oder Zensierung bei Studienabbruch oder Studienende für Patienten ohne Ereignis. • Gesamtsicherheit und die Verträglichkeit von Nivolumab, gemessen als Inzidenz und unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Es wird die Assoziation zwischen Biomarkern im peripheren Blut und im Tumorgewebe, wie die Ausschüttung des programmierten death Ligand -1 (PD- L1) mit dazugehöriger Sicherheit und Wirksamkeit bestimmt. • Es wird die Pharmakologie (PK) von Nivolumab beschrieben und der Zusammenhang des Ansprechverhaltens erforscht. • Es wird die Immunogenität der Nivolumab-Monotherapie beschrieben. • Es wird die allgemeine Lebensqualität als EuroQoL mit Hilfe des standardisierten EQ-5D-Fragebogens ermittelt. Dieser besteht aus zwei Teilen mit einem beschreibenden Teil und einem EQ-5D-VAS (Visual Analog Scale) Teil. Er umfasst 5 Gruppen, wie Mobilität, Selbstpflege, normale Aktivität, Schmerz/Unbehagen und Angst/Depressionen. Die spezifische Lebensqualität wird mit dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen für Krebs von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ermittelt. Es wird die Änderung des Medians vs. Baseline im EORTC-QLQ-C30 global health status/QoL composite scale und die Änderung des Medians vs. Baseline in den einzelnen EORTC QLQ-C30 Skalen bestimmt. <p>Das Assessment der EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D wurde alle 4 Zyklen für die ersten 17 Zyklen am Tag 1 (vor der Arzneimittelgabe) des Zyklus 5, 9, 13, 17 durchgeführt. Danach alle 6 Zyklen zu den Zyklen</p>
--	--	---

		<p>23, 29, 35+. Zur Visite 1 und 2 der Nachbeobachtung wurde der EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-Fragebogen abgefragt. Der EQ-5D Fragebogen wurde zu den Visiten der Nachbeobachtung abgefragt, um das Überleben zu dokumentieren. Informationen über die Lebensqualität können auch nach Therapieabbruch von allen Kohorten erhoben werden.</p> <p>Sicherheitsmanagement:</p> <p>Die AE wurden gemäß der MedDRA Version 19.0 kodiert und die Laborwerte wurden nach Schweregrad nach der NCI CTCAE Version 4.0 eingeteilt. Die UE wurden bis zu 30 Tagen und 100 Tagen nach Behandlungsende gelistet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches UE Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. • Unerwünschte Ereignisse (UE): Eine Unterteilung der UE erfolgt in jegliche UE, UE Grad 3-4 und UE Grad 5. UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (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. • Schwerwiegend unerwünschte Ereignisse (SUE). Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis <ul style="list-style-type: none"> ○ zum Tod führte ○ lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) ○ eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) ○ in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte ○ eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war ○ ein wesentliches (unerwünschtes)
--	--	---

		<p>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).</p> <p>Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.</p> <p>Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.</p> <p>Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, einschließlich 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 (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.</p> <p>SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb von 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse, die zur Abbruch oder zur Modifikation der Dosis führen (ausgewählte UE) • Unerwünschte Ereignisse, die zur Dosisverspätung der Studie führten • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (IMAE) • Prozentzahl an Patienten, die durch ein immunmodellierendes Zusatzarzneimittel ein unerwünschtes Ereignis haben • Angabe der Dauer der immunmodellierenden Medikation (Überschneidungen ausgeschlossen) für das Management der ausgewählten UE und IMAE • klinische Laboruntersuchungen <p>Um frühzeitig aussagekräftige unerwünschte Ereignisse identifizieren zu können, wurde ein</p>
--	--	---

		<p>Managementalgorithmus zur Aufdeckung von pulmonaler, gastrointestinaler, hepatischer, endokrinopathischer, dermatischer, renaler und neurologischer Toxizität entwickelt (siehe CSR, Appendix 1).</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse und die Laborparameter wurden nach den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCICTC) v4.0 abgestuft.</p> <p>Der Sponsor hat die unerwünschten Ereignisse nochmals in verschiedene Kategorien unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgewählte unerwünschte Ereignisse • UE, die nicht durch die Immuntherapie ausgelöst werden. • UE, die eine immunsuppressive Therapie erfordern • UE, die durch frühes Bemerkens und Handeln in der Schwere der Toxizität abgemildert werden können • UE mit verschiedenen Ursachen werden beschrieben und einzeln nach UE aufgelistet • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse • Andere Ereignisse, die weder ausgewählte UE noch immunvermittelte UE sind
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Die geplante Fallzahl für diese Studie wurde auf 242 Patienten beziffert. Die Fallzahl wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>Mit einer angenommenen wahren ORR von 16,9% konnte mit einer Power von 90% die Nullhypothese ORR = 10% zu einem zweiseitigen Alpha von 5% abgelehnt werden.</p> <p>Abbruchregelung: Die Behandlung von Patienten mit Nivolumab wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression auf Grund der Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Bedingt durch das offene und einarmige Studiendesign liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten in die Kohorten vor.
9	Verblindung	Die Behandlung erfolgte in einem offenen Studiendesign.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Die primäre statistische Analyse wurde durchgeführt, als die vordefinierte Menge an Patienten mit Follow-up nach dem Prinzip LPFT erreicht war. Kontinuierliche Variablen werden mit deskriptiver Statistik beschrieben und berechnet, wie Median, Minimum, Maximum,

		<p>Mittelwert mit Standardabweichung. Kategorisierte Variablen werden in Prozent und als Häufigkeit dargestellt.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR nach BIRC-Bewertung nach RECIST 1.1 Kriterien: Es wurde festgelegt, die binomiale Ansprechrate zu verwenden und das dazu gehörenden exakte zweiseitige 95% Konfidenzintervall (CI) nach der Clopper-Person-Methode. Die Null-Hypothese wird verworfen, wenn der untere Grenzwert von zweiseitigen 95% CI größer als 10 % ist. <p>Sekundäre und explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für PFS nach BIRC-Bewertung und Gesamtüberleben (OS): Es wird die Kaplan-Meier (K-M) Produkt-Limit-Methode verwendet. Der Medianwert (mit zweiseitigem 95% CI nach einer log-log-Transformation nach der Brookmeyer und Crowley Methode) und die Rate zu einem festen Zeitpunkt im sechsten Monat werden nach Kaplan-Meier (mit 95% CI nach der Greenwood Formel) errechnet. Das PFS nach Bewertung des Prüfarztes wurden genauso bestimmt. • ORR nach Prüfarzt-Bewertung wurde analog dem primären Endpunkt analysiert. <p>Sicherheitsmanagement: Alle UE werden ab der ersten Dosis bis zur letzten Dosis des Arzneimittels plus 30 und 100 Tage zusammengefasst. Die Analyse mit dem 30 Tage Korridor dient der Sicherheitsanalyse, während die Analyse mit dem 100 Tage Korridor vorwiegend für potentielle Confounder und spätauftretende UE durchgeführt wird. Alle statistischen Analysen werden mit SAS (Statistical Analysis System software, SAS Institute, North Carolina, US) berechnet.</p> <p>Klinische Laborparameter Klinische Laborparameter werden nach dem „NCI common toxicity criteria“ (CTC) version 4.0 eingeteilt und nach dem „International system of units“ (SI) berichtet.</p> <p>EORTC QLQ-C30 Alle Skalen und einzelnen Teile wurden in eine kategorisierte Skala überführt und auf einer Skala von 0 bis 100 aufgetragen, wobei die höheren Werte für mehr Funktion, besseren globalen Gesundheitsstatus und mehr Lebensqualität stehen. Deskriptive Statistik erfolgt für jede Kohorte.</p> <p>EQ-5D</p>
--	--	--

		Mit Hilfe von deskriptiver Statistik wird der Gesamtgesundheitsstatus mit einer EuroQol group visuellen analogen Skala (EQ-VAS) für jeden analysierten Zeitpunkt bestimmt. Der Anteil der Patienten und die Prozentzahl der Patienten mit Problemen für die fünf Gruppen (Mobilität, Selbstversorgung, normale Aktivität, Schmerz/Unbehagen und Angst/Depression) werden berichtet.																																	
Ergebnisse																																			
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.																																	
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Der erste Patient, die erste Behandlung (FPFT): 09.03.2015 Der letzte Patient, die erste Behandlung: 15.10.2015 Der letzte Patient stellte sich für diesen CSR-Report zur letzten Visite (LPLV) am 15.04.2016 vor. Für diesen Bericht fand der Datenbankschluß für den CSR am 30.05.2016 statt.																																	
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Populations- charakteristika</th> <th><i>Nivolumab</i></th> </tr> <tr> <th>CA209-275</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>270</td> </tr> <tr> <td>Alter [Jahre]</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mittelwert</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td> Median</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td> Min; Max</td> <td>38 - 90</td> </tr> <tr> <td> Standard-abweichung</td> <td>9,38</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> </tr> <tr> <td> < 65 Jahre</td> <td>122 (45%)</td> </tr> <tr> <td> ≥ 65 Jahre</td> <td>148 (55%)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> </tr> <tr> <td> weiblich</td> <td>59 (22%)</td> </tr> <tr> <td> männlich</td> <td>211 (78%)</td> </tr> <tr> <td>ECOG</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>145 (54%)</td> </tr> <tr> <td> ≥ 1</td> <td>125 (46%)</td> </tr> </tbody> </table>	Populations- charakteristika	<i>Nivolumab</i>	CA209-275	N	270	Alter [Jahre]		Mittelwert	65	Median	66	Min; Max	38 - 90	Standard-abweichung	9,38	Alter		< 65 Jahre	122 (45%)	≥ 65 Jahre	148 (55%)	Geschlecht		weiblich	59 (22%)	männlich	211 (78%)	ECOG		0	145 (54%)	≥ 1	125 (46%)
Populations- charakteristika	<i>Nivolumab</i>																																		
	CA209-275																																		
N	270																																		
Alter [Jahre]																																			
Mittelwert	65																																		
Median	66																																		
Min; Max	38 - 90																																		
Standard-abweichung	9,38																																		
Alter																																			
< 65 Jahre	122 (45%)																																		
≥ 65 Jahre	148 (55%)																																		
Geschlecht																																			
weiblich	59 (22%)																																		
männlich	211 (78%)																																		
ECOG																																			
0	145 (54%)																																		
≥ 1	125 (46%)																																		

		<p>Creatinin Clearance mL/min</p> <p>20-60 107 (40%)</p> <p>> 60 162 (60%)</p> <p>30-60 102 (38%)</p> <p>< 30 5 (2%)</p> <p>Fehlend 1 (0,4%)</p>
		<p>Viszerale Metastasen</p> <p>Ja 227 (84%)</p> <p>Nein 43 (16%)</p>
		<p>Progression innerhalb von x Monaten nach früherer Chemotherapie</p> <p>< 6 Monate 215 (80%)</p> <p>< 3 Monate 158 (59%)</p> <p>≥ 3 - < 6 Monate 57 (21%)</p> <p>≥ 6 - < 12 Monate 39 (15%)</p> <p>≥ 12 Monate 15 (6%)</p> <p>Nicht berichtet 0</p>
		<p>Ort der Metastasen</p> <p>Leber 75 (28%)</p> <p>Lymphknoten 43 (16%)</p>
		<p>Baseline Hämoglobin</p> <p>< 10 G/dL 48 (18%)</p> <p>≥ 10 G/dL 222 (82%)</p>
		<p>Ort des Primärtumors</p> <p>Blase 197 (73%)</p> <p>Nierenbecken 46 (17%)</p> <p>Ureter 19 (7%)</p> <p>andere 8 (3%)</p>
		<p>Ethnie [n (%)]</p> <p>weiß 231 (86%)</p> <p>andere 35 (13%)</p> <p>nicht berichtet 4 (2%)</p>
		<p>Region [n (%)]</p> <p>USA / Kanada 106 (39%)</p> <p>Japan 23 (9%)</p> <p>Rest der Welt 141 (52%)</p>

15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt.
a: Nach TREND 2004 (9) b: Die Angaben beruhen auf dem Studienbericht (Version vom 25.07.2016), dem Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan Quellen: (25)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

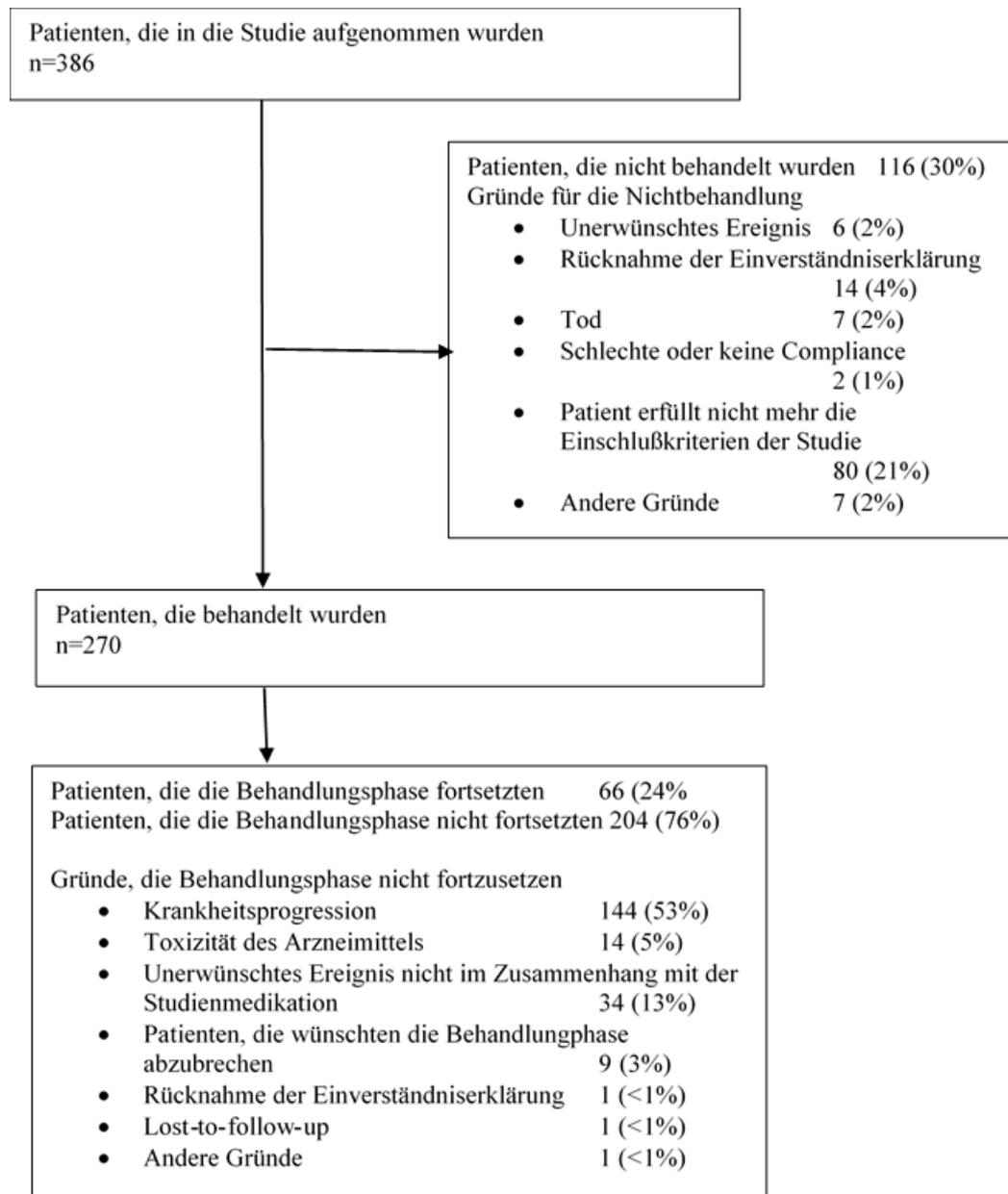


Abbildung 4-17: Flow-Chart der Studie CA209-275 – Überblick

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-032

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Bei der Studie handelt es sich um ein Behandlungsverfahren als Zweitlinientherapie mit Nivolumab von Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie. Es soll für Patienten eine komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR) erreicht werden.</p> <p>Die Behandlung mit Nivolumab wurde bis zur Progression der Krankheit fortgesetzt oder unterbrochen ohne Progression bei Patienten auf Grund von Toxizität oder anderen Gründen.</p> <p>Derzeit liegt eine Zwischenanalyse mit CSR aktuell vom Juni 2016 vor.</p>
Einleitung, Hintergrund		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale	<p>Die offene, randomisierte, multizentrische Phase-I/II-Studie mit dem Wirkstoff Nivolumab wurde für Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie initiiert.</p> <p>Im Studienreport wurde ausschließlich die Behandlungsgruppe mit Nivolumab Monotherapie berichtet. Daher wird im Folgenden nicht weiter auf die beiden anderen Studienarme (Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab) eingegangen.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Zum Zeitpunkt des CSRs vom Juni 2016 hatten sich 86 Patienten mit Urothelkarzinom in die Studie eingeschrieben. Von diesen wurden 78 mit Nivolumab behandelt.</p> <p>Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem die vordefinierte Anzahl nach dem Prinzip „letzter Patient erste Behandlung“ (LPFT) erreicht war.</p> <p>Die Studie bestand aus 3 Phasen:</p> <p>Screening-Phase: Die Patienten wurden gescreent bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien.</p> <p>Behandlungsphase: Die Behandlung von Patienten mit Nivolumab wurde so lange fortgesetzt, bis zur Progression der Krankheit oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression auf Grund der Toxizität oder anderen Gründen. Dann folgte für diese Patienten mit beendeter Behandlung die Phase des Follow-ups (siehe nächster Sinnabschnitt).</p> <p>Für alle Patienten, die das Arzneimittel erhielten, wurden der Nutzen und die Sicherheit bestimmt.</p> <p>Studien-Assessment:</p>

	<p>Das Ansprechen der Therapie wurde bei Patienten mit Hilfe der bildgebenden Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRI) während der Behandlung durchgeführt. Die behandelten Patienten erhielten ihre erste Dosis von Nivolumab am Tag 1 der ersten Woche. Die Assessments unter Behandlung von Nivolumab begannen in Woche 7 alle 6 Wochen bis Woche 24 und danach alle 12 Wochen.</p> <p>Ein Cross-over von der Nivolumab Monotherapie in eine Kombination aus Nivolumab+Ipilimumab war nach Progression erlaubt.</p> <p>Nachbeobachtungsphase (Follow-up):</p> <p>Nach Absetzen der Arzneimittelgabe wurden die Patienten für das Gesamtüberleben alle 3 Monate bis zum Tod, Loss-to-Follow-up oder Rücknahme der Einverständniserklärung nachbeobachtet.</p> <p>Haupteinschlusskriterien für die Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre mit unterschriebener Einverständniserklärung • Histologische oder zytologische Evidenz für metastasiertes oder nicht-rezidierbares Urothelkarzinom der Harnblase, Urethra, Ureter oder Nierenbecken. • Patienten mußten eine im CT oder MRT nach RECIST 1.1 Kriterien messbare Erkrankung haben. • ECOG-PS 0 oder 1 <p>Ausschlusskriterien für die Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Hirnmetastasen oder leptomeningeale Metastasen. Patienten mit Hirnmetastasen waren geeignet, wenn diese behandelt wurden und im MRT keine Evidenz für Progression für mindestens 4 Wochen nach Behandlung und mindestens 28 Wochen vor Beginn der Studienmedikation vorlag. Die Fälle mussten mit einem Medical Monitor besprochen werden. Hirnläsionen gelten nicht als messbare Erkrankung. Zusätzlich durfte es keine Notwendigkeit für immunsuppressive systemische Kortikosteroide für mindestens zwei Wochen vor Beginn der Studienmedikation geben. • Patienten mit einer Verfassung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienmedikation erfordern. • Frühere Behandlung mit anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 Antikörpern, anti-CD137 oder anderen Antikörpern oder andere zielgerichtete Therapien zu T-Zellen Stimulation oder Immun-Checkpoint Inhibitoren <p>Studienzentren</p>
--	---

		78 Patienten wurden an 16 Studienzentren in 5 Ländern (Finnland, Deutschland, Spanien, Vereinigtes Königreich (UK) und USA) behandelt.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Nivolumab wurde mit 3 mg/kg intravenös über 60 Minuten am ersten Tag eines Zyklus von 14 Tagen gegeben. Die Behandlung wurde so lange fortgesetzt, bis eine unakzeptable Toxizität oder eine Progression der Krankheit auftrat.
5	Spezifisches Studienziel	<p>Mit der Studie CA209-032 sollte primär der medizinische Nutzen von Nivolumab bestimmt werden, gemessen durch die objektive Ansprechrates (ORR) basierend auf Prüfarzt-Assessment und definiert als Anteil der Patienten, die entweder eine teilweise (PR) oder komplette Remission (CR) gemäß der RECIST 1.1 Kriterien erlangt haben.</p> <p>Mit der Phase-I/II-Studie soll die Wirksamkeit von Nivolumab beim Urothelkarzinom bei Erwachsenen mit dem definierten primären Endpunkt als ORR (nach RECIST 1.1 Kriterien) evaluiert werden. Zusätzlich soll die Sicherheit mit einem Sicherheitsassessment über Todesfälle, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegend unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch oder Dosisänderung führten, immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und klinische Laborparameter evaluiert werden.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>ORR nach Prüfarzt-Bewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Um den klinischen Nutzen von Nivolumab zu messen, wurde die objektive Ansprechrates (ORR) basierend auf der Bewertung durch den Prüfarzt bestimmt. Dabei ist die ORR definiert als Anzahl von Patienten mit der besten „overall“ Ansprechrates (BOR) von CR oder PR nach den RECIST 1.1 Kriterien, geteilt durch die Anzahl der behandelten Patienten. BOR ist definiert als das beste Ansprechen zwischen dem Datum der ersten Arzneimittelgabe bis zur dokumentierten Progression oder bis zu einer anschließenden Therapie, je nachdem was zuerst eintritt. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtsicherheit und die Verträglichkeit von Nivolumab, gemessen als Inzidenz und unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegend unerwünschte Ereignisse (SUE) Progressionsfreies Überleben als Zeit von der Randomisierung bis zur Progression nach Prüfarzt-Bewertung oder Tod (was früher auftrat) oder Zensurierung bei Studienabbruch oder Studienende für Patienten ohne Ereignis. Gesamtüberleben (OS) Das OS ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Arzneimittelgabe bis zum Datum des Todes. Patienten ohne dokumentierten Tod werden zum Zeitpunkt, als sie das letzte Mal am

		<p>Leben waren, zensiert.</p> <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wird die Assoziation zwischen Biomarkern im peripheren Blut und im Tumorgewebe, wie die Ausschüttung des programmierten death Ligand -1 (PD- L1), mit dazugehöriger Sicherheit und Wirksamkeit bestimmt. • Es wird die Pharmakologie (PK) von Nivolumab beschrieben und der Zusammenhang des Ansprechverhaltens erforscht. • Es wird die Immunogenität der Nivolumab-Monotherapie beschrieben. • Es wird die allgemeine Lebensqualität als EuroQoL mit Hilfe des standardisierten EQ-5D-Fragebogens ermittelt. Dieser besteht aus zwei Teilen mit einem beschreibenden Teil und einem EQ-5D-VAS (Visual Analog Scale) Teil. Er umfasst 5 Gruppen, wie Mobilität, Selbstpflege, normale Aktivität, Schmerz/Unbehagen und Angst/Depressionen. <p>Sicherheitsmanagement:</p> <p>Die UE wurden gemäß der MedDRA Version 18.1 kodiert und die Laborwerte wurden nach Schweregrad nach der NCI CTCAE Version 4.0 eingeteilt. Die UE wurden bis zu 30 Tagen und 100 Tagen nach Behandlungsende gelistet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches UE Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. • Unerwünschte Ereignisse (UE): Eine Unterteilung der UE erfolgt in jegliche UE, UE Grad 3-4 und UE Grad 5. UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (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. • Schwerwiegend unerwünschte Ereignisse (SUE). Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis <ul style="list-style-type: none"> ○ zum Tod führte ○ lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein
--	--	---

		<p>schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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). <p>Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.</p> <p>Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.</p> <p>Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, einschließlich 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 (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.</p> <p>SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb von 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Unerwünschte Ereignisse, die zur Abbruch oder zur Modifikation der Dosis führen (ausgewählte UE) ● Unerwünschte Ereignisse, die zur Dosisverspätung
--	--	--

		<p>der Studie führten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (IMAE) • Prozentzahl an Patienten, die durch ein immunmodellierendes Zusatzarzneimittel ein unerwünschtes Ereignis haben • Angabe der Dauer der immunmodellierenden Medikation (Überschneidungen ausgeschlossen) für das Management der ausgewählten UE und IMAE • klinische Laboruntersuchungen <p>Um frühzeitig aussagekräftige unerwünschte Ereignisse identifizieren zu können, wurde ein Managementalgorithmus zur Aufdeckung von pulmonaler, gastrointestinaler, hepatischer, endokrinopathischer, dermatischer, renaler und neurologischer Toxizität entwickelt (siehe CSR, Appendix 1).</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse und die Laborparameter wurden nach den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCICTC) v4.0 abgestuft.</p> <p>Der Sponsor hat die unerwünschten Ereignisse nochmals in verschiedene Kategorien unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgewählte unerwünschte Ereignisse • UE, die nicht durch die Immuntherapie ausgelöst werden. • UE, die eine immunsuppressive Therapie erfordern • UE, die durch frühes Bemerkens und Handeln in der Schwere der Toxizität abgemildert werden können • UE mit verschiedenen Ursachen werden beschrieben und einzeln nach UE aufgelistet • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse • Andere Ereignisse, die weder ausgewählte UE noch immunvermittelte UE sind
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Die geplante Fallzahl für diese Studie wurde auf 60 bis 100 Patienten beziffert. Die Fallzahl wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>Mit einer angenommenen wahren ORR von 25% konnte mit einer Power von 90% bis 97% die Nullhypothese ORR = 10% zu einem zweiseitigen Alpha von 5% abgelehnt werden.</p> <p>Abbruchregelung: Die Behandlung von Patienten mit Nivolumab wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression auf Grund der Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Bedingt durch das offene und einarmige Studiendesign liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten in die Kohorten vor.
9	Verblindung	Die Behandlung erfolgte in einem offenen

		Studiendesign.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Die primäre statistische Analyse wurde durchgeführt, als die vordefinierte Menge an Patienten mit Follow-up nach dem Prinzip LPFT erreicht war. Kontinuierliche Variablen werden mit deskriptiver Statistik beschrieben und berechnet, wie Median, Minimum, Maximum, Mittelwert mit Standardabweichung. Kategorisierte Variablen werden in Prozent und als Häufigkeit dargestellt.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR nach Prüfarzt-Bewertung nach RECIST 1.1 Kriterien: Es wurde festgelegt, die binomiale Ansprechrate zu verwenden und das dazu gehörenden exakte zweiseitige 95% Konfidenzintervall (CI) nach der Clopper-Person-Methode. Die Null-Hypothese wird verworfen, wenn der untere Grenzwert von zweiseitigen 95% CI größer als 10 % ist. <p>Sekundäre und explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für PFS nach Prüfarzt-Bewertung und Gesamtüberleben (OS): Es wird die Kaplan-Meier (K-M) Produkt-Limit-Methode verwendet. Der Medianwert (mit zweiseitigem 95% CI nach einer log-log-Transformation nach der Brookmeyer und Crowley Methode) und die Rate zu einem festen Zeitpunkt im sechsten Monat werden nach Kaplan-Meier (mit 95% CI nach der Greenwood Formel) errechnet. Das PFS nach Bewertung des Prüfarztes wurden genauso bestimmt. <p>Sicherheitsmanagement:</p> <p>Alle UE werden ab der ersten Dosis bis zur letzten Dosis des Arzneimittels plus 30 und 100 Tage zusammengefasst. Die Analyse mit dem 30 Tage Korridor dient der Sicherheitsanalyse, während die Analyse mit dem 100 Tage Korridor vorwiegend für potentielle Confounder und spätauftretende UE durchgeführt wird.</p> <p>Alle statistischen Analysen werden mit SAS (Statistical Analysis System software, SAS Institute, North Carolina, US) berechnet.</p> <p>Klinische Laborparameter</p> <p>Klinische Laborparameter werden nach dem „NCI common toxicity criteria“ (CTC) version 4.0 eingeteilt und nach dem „International system of units“ (SI) berichtet.</p> <p>EQ-5D</p> <p>Mit Hilfe von deskriptiver Statistik wird der</p>

		Gesamtgesundheitsstatus mit einer EuroQol group visuellen analogen Skala (EQ-VAS) für jeden analysierten Zeitpunkt bestimmt. Der Anteil der Patienten und die Prozentzahl der Patienten mit Problemen für die fünf Gruppen (Mobilität, Selbstversorgung, normale Aktivität, Schmerz/Unbehagen und Angst/Depression) werden berichtet.																																	
Ergebnisse																																			
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.																																	
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Der erste Patient, die erste Behandlung (FPFT): 05.06.2014 Der letzte Patient, die erste Behandlung: 08.05.2015 Der letzte Patient stellte sich für diesen CSR-Report zur letzten Visite (LPLV) am 11.02.2016 vor. Für diesen Bericht fand der Datenbankschluß für den CSR war am 24.03.2016.																																	
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Im Folgenden sind die Baseline Charakteristika der Patienten im Anwendungsgebiet dargestellt. Drei Patienten wurden nicht dargestellt, da für diese nicht berichtet ist, ob eine platinhaltige Vortherapie durchgeführt wurde. <table border="1" data-bbox="810 1155 1366 1872"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Populations- charakteristika</th> <th><i>Nivolumab</i></th> </tr> <tr> <th>CA209-032</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>Alter [Jahre]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>64</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>Min; Max</td> <td>31 - 85</td> </tr> <tr> <td>Standard-abweichung</td> <td>10,89</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> </tr> <tr> <td>< 65 Jahre</td> <td>36 (48%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 65 Jahre</td> <td>39 (52%)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> </tr> <tr> <td>weiblich</td> <td>22 (29%)</td> </tr> <tr> <td>männlich</td> <td>53 (71%)</td> </tr> <tr> <td>ECOG</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>40 (53%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 1</td> <td>35 (47%)</td> </tr> </tbody> </table>	Populations- charakteristika	<i>Nivolumab</i>	CA209-032	N	75	Alter [Jahre]		Mittelwert	64	Median	65	Min; Max	31 - 85	Standard-abweichung	10,89	Alter		< 65 Jahre	36 (48%)	≥ 65 Jahre	39 (52%)	Geschlecht		weiblich	22 (29%)	männlich	53 (71%)	ECOG		0	40 (53%)	≥ 1	35 (47%)
Populations- charakteristika	<i>Nivolumab</i>																																		
	CA209-032																																		
N	75																																		
Alter [Jahre]																																			
Mittelwert	64																																		
Median	65																																		
Min; Max	31 - 85																																		
Standard-abweichung	10,89																																		
Alter																																			
< 65 Jahre	36 (48%)																																		
≥ 65 Jahre	39 (52%)																																		
Geschlecht																																			
weiblich	22 (29%)																																		
männlich	53 (71%)																																		
ECOG																																			
0	40 (53%)																																		
≥ 1	35 (47%)																																		

		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Creatinin Clearance mL/min</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20-60</td> <td>24 (32%)</td> </tr> <tr> <td>>60</td> <td>51 (68%)</td> </tr> <tr> <td>30-60</td> <td>24 (32%)</td> </tr> <tr> <td>< 30</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Fehlend</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Viszerale Metastasen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ja</td> <td>63 (84%)</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>12 (16%)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Progression innerhalb von x Monaten nach früherer Chemotherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 6 Monate</td> <td>52 (72%)</td> </tr> <tr> <td>< 3 Monate</td> <td>43 (60%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 3 - < 6 Monate</td> <td>9 (13%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 6 - < 12 Monate</td> <td>12 (17%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 12 Monate</td> <td>7 (10%)</td> </tr> <tr> <td>Nicht berichtet</td> <td>1 (1%)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Ort der Metastasen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leber</td> <td>20 (27%)</td> </tr> <tr> <td>Lymphknote</td> <td>11 (15%)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Baseline Hämoglobin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 10 G/dL</td> <td>11 (15%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 10 G/dL</td> <td>64 (85%)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Ethnie [n (%)]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>weiß</td> <td>69 (92%)</td> </tr> <tr> <td>andere</td> <td>6 (8%)</td> </tr> <tr> <td>nicht berichtet</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Region [n (%)]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>USA / Kanada</td> <td>56 (75%)</td> </tr> <tr> <td>Japan</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Rest der Welt</td> <td>19 (25%)</td> </tr> </tbody> </table>	Creatinin Clearance mL/min		20-60	24 (32%)	>60	51 (68%)	30-60	24 (32%)	< 30	0	Fehlend	0	Viszerale Metastasen		Ja	63 (84%)	Nein	12 (16%)	Progression innerhalb von x Monaten nach früherer Chemotherapie		< 6 Monate	52 (72%)	< 3 Monate	43 (60%)	≥ 3 - < 6 Monate	9 (13%)	≥ 6 - < 12 Monate	12 (17%)	≥ 12 Monate	7 (10%)	Nicht berichtet	1 (1%)	Ort der Metastasen		Leber	20 (27%)	Lymphknote	11 (15%)	Baseline Hämoglobin		< 10 G/dL	11 (15%)	≥ 10 G/dL	64 (85%)	Ethnie [n (%)]		weiß	69 (92%)	andere	6 (8%)	nicht berichtet	0	Region [n (%)]		USA / Kanada	56 (75%)	Japan	0	Rest der Welt	19 (25%)	
Creatinin Clearance mL/min																																																															
20-60	24 (32%)																																																														
>60	51 (68%)																																																														
30-60	24 (32%)																																																														
< 30	0																																																														
Fehlend	0																																																														
Viszerale Metastasen																																																															
Ja	63 (84%)																																																														
Nein	12 (16%)																																																														
Progression innerhalb von x Monaten nach früherer Chemotherapie																																																															
< 6 Monate	52 (72%)																																																														
< 3 Monate	43 (60%)																																																														
≥ 3 - < 6 Monate	9 (13%)																																																														
≥ 6 - < 12 Monate	12 (17%)																																																														
≥ 12 Monate	7 (10%)																																																														
Nicht berichtet	1 (1%)																																																														
Ort der Metastasen																																																															
Leber	20 (27%)																																																														
Lymphknote	11 (15%)																																																														
Baseline Hämoglobin																																																															
< 10 G/dL	11 (15%)																																																														
≥ 10 G/dL	64 (85%)																																																														
Ethnie [n (%)]																																																															
weiß	69 (92%)																																																														
andere	6 (8%)																																																														
nicht berichtet	0																																																														
Region [n (%)]																																																															
USA / Kanada	56 (75%)																																																														
Japan	0																																																														
Rest der Welt	19 (25%)																																																														
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt.																																																													
<p>a: Nach TREND 2004 (9)</p> <p>b: Die Angaben beruhen auf dem Studienbericht (Version vom 29.06.2016), dem Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan</p> <p>Quellen: (28)</p>																																																															

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

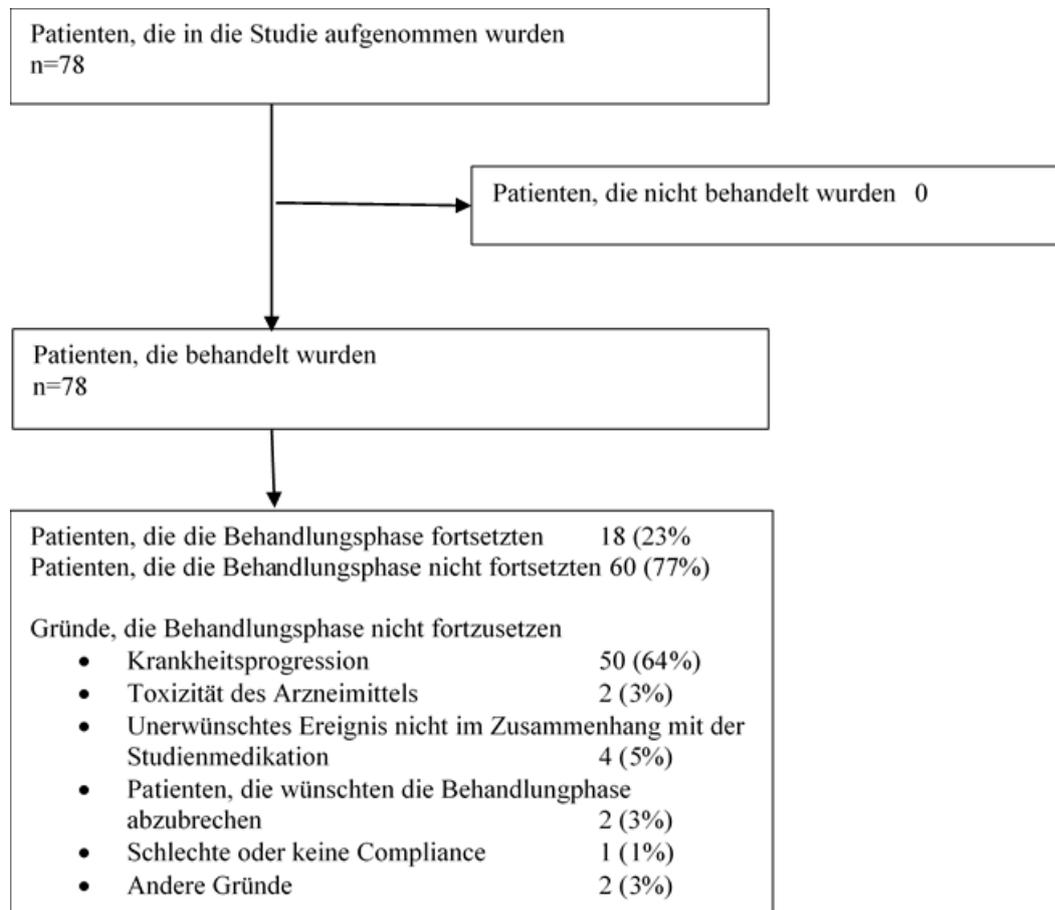


Abbildung 4-18: Flow-Chart der Studie CA209-032 – Überblick

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Vaughn 2009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Titel: A Phase II Study of Intravenous (IV) Vinflunine in Patients with Locally Advanced or Metastatic Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urothelium.</p> <p>Bei der Studie handelt es sich um ein Behandlungsverfahren als Zweitlinientherapie mit Vinflunin von Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie.</p> <p>Die Behandlung mit Vinflunin wurde bis zur Progression der Krankheit fortgesetzt oder unterbrochen ohne Progression bei Patienten auf Grund von Toxizität oder anderen Gründen.</p> <p>Es liegt eine Synopse des klinischen Studienreports und eine Publikation von 2009 vor.</p>
Einleitung, Hintergrund		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale	Die offene, nicht vergleichende, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie mit dem Wirkstoff Vinflunin wurde für Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie initiiert.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Zum Zeitpunkt des CSRs und der Publikation waren 175 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen wurden 151 mit Vinflunin behandelt.</p> <p>Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem die vordefinierte Anzahl nach dem Prinzip „letzter Patient erste Behandlung“ (LPFT) erreicht war.</p> <p>Die Studie bestand aus 3 Phasen:</p> <p>Screening-Phase: Die Patienten wurden gescreent bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien.</p> <p>Behandlungsphase: Die Behandlung von Patienten mit Vinflunin wurde bis zur Progression der Krankheit oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression auf Grund der Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt. Dann folgte für diese Patienten mit beendeter Behandlung die Phase des Follow-ups (siehe nächster Sinnabschnitt).</p> <p>Für alle Patienten, die das Arzneimittel erhielten, wurden der Nutzen und die Sicherheit bestimmt.</p> <p>Studien-Assessment: Das Ansprechen der Therapie wurde bei Patienten mit Hilfe der bildgebenden Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRI) während der Behandlung bewertet. Die behandelten Patienten</p>

		<p>erhielten ihre erste Dosis von Vinflunin am Tag 1 der ersten Woche. Die Tumorbewertung wurde zu jedem zweiten Zyklus der Behandlung durchgeführt.</p> <p>Nachbeobachtungsphase (Follow-up): Nach Absetzen der Arzneimittelgabe wurden die Patienten für das Gesamtüberleben bis zum Tod, Loss-to-Follow-up oder Rücknahme der Einverständniserklärung nachbeobachtet.</p> <p>Haupteinschlusskriterien für die Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre mit unterschriebener Einverständniserklärung • Histologische Evidenz für metastasiertes oder nicht-rezidivierbares Urothelkarzinom mit dokumentierter Progression der Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach letzter Dosis einer platinhaltigen Chemotherapie. • Vortherapie mit mindestens 2 Zyklen Cisplatin oder Carboplatin. • Karnofsky Index ≥ 80 • Adäquate haematologische und hepatologische Funktion. • Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mußten eine Kreatinin-Clearance von > 20 mL/min haben. <p>Ausschlusskriterien für die Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mehr als eine Chemotherapie als Vortherapie • Frühere Bestrahlung von $>30\%$ des Knochenmarks • Patienten mit früherer peripherer Neuropathie mit Grad 2 oder höher. <p>Studienzentren 175 Patienten wurden an 60 Studienzentren in 12 Ländern (32 Zentren in den USA, 16 Zentren in Europa, 7 Zentren in Asien, 4 Zentren in Australien, ein Zentrum in Kanada) behandelt.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Vinflunin wurde mit 320 mg/m^2 alle 21 Tage als 15- bis 20-minütige Infusion gegeben. Patienten in schlechter Verfassung erhielten 280 mg/m^2 im ersten Zyklus, ab dem zweiten Zyklus 320 mg/m^2 . Die Behandlung wurde solange fortgesetzt bis eine unakzeptable Toxizität oder eine Progression der Krankheit auftrat.
5	Spezifisches Studienziel	Mit der Studie Vaughn 2009 sollte primär der medizinische Nutzen von Vinflunin bestimmt werden, gemessen durch die objektive Ansprechrates (ORR) definiert als Anteil der Patienten, die entweder eine teilweise (PR) oder komplette Remission (CR) gemäß der WHO- Kriterien erlangt haben. Mit der Phase-II-Studie soll die Wirksamkeit von

		Vinflunin beim Urothelkarzinom bei Erwachsenen mit dem definierten primären Endpunkt als ORR (WHO-Kriterien) evaluiert werden. Zusätzlich soll die Sicherheit mit einem Sicherheitsassessment über Todesfälle, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegend unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch oder Dosisänderung führten, und klinische Laborparameter evaluiert werden.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>ORR:</p> <ul style="list-style-type: none"> Um den klinischen Nutzen von Vinflunin zu messen, wurde die objektive Ansprechrate (ORR) bestimmt. Dabei ist die ORR definiert als Anzahl von Patienten mit der besten „overall“ Ansprechrate (BOR) von CR oder PR nach den WHO-Kriterien, geteilt durch die Anzahl der behandelten Patienten. BOR ist definiert als das beste Ansprechen zwischen dem Datum der ersten Arzneimittelgabe bis zur dokumentierten Progression oder bis zu einer anschließenden Therapie, je nachdem was zuerst eintritt. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dauer des Ansprechens Zeit bis zum Ansprechen Erkrankungskontrollrate (CR+PR+SD) Progressionsfreies Überleben als Zeit von der Randomisierung bis zur Progression oder Tod (was früher auftrat) oder Zensurierung bei Studienabbruch oder Studienende für Patienten ohne Ereignis. Gesamtüberleben (OS) Das OS ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Arzneimittelgabe bis zum Datum des Todes. Patienten ohne dokumentierten Tod werden zum Zeitpunkt, als sie das letzte Mal am Leben waren, zensiert. Sicherheitsprofil von Vinflunin <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pharmacokinetik <p>Sicherheitsmanagement:</p> <p>Die UE wurden nach Schweregrad nach der NCI CTCAE Version eingeteilt. Die UE wurden bis zu 30 Tagen nach Behandlungsende gelistet.</p> <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse (UE): Eine Unterteilung der UE erfolgt in jegliche UE, UE Grad 3-4 und UE Grad 5. UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation). Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE,

		<p>Version unbekannt) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegend unerwünschte Ereignisse (SUE). • Unerwünschte Ereignisse, die zur Abbruch der Therapie führten • klinische Laboruntersuchungen • Ausgewählte unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ○ Anämie ○ Leukopenie ○ Febrile Neutropenie ○ Neutropenie ○ Thrombozytopenie
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Die geplante Fallzahl für die Studie sollte n=150 Patienten umfassen. Der Stichprobenumfang wurde so bestimmt, dass die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls für das ORR $\geq 10\%$ war unter der Annahme, dass die wahre ORR bei 15% liegt. Letztlich wurden n=175 Patienten in die Studie eingeschlossen und n=151 behandelt.</p> <p>Abbruchregelung: Die Behandlung von Patienten mit Vinflunin wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression auf Grund der Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Bedingt durch das offene und einarmige Studiendesign liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten in die Kohorten vor.
9	Verblindung	Die Behandlung erfolgte in einem offenen Studiendesign.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Die primäre statistische Analyse wurde durchgeführt, als die vordefinierte Menge an Patienten mit Follow-up nach dem Prinzip LPFT erreicht war.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR nach WHO-Kriterien: Es wurde festgelegt, die binomiale Ansprechrate zu verwenden und das dazu gehörenden exakte zweiseitige 95% Konfidenzintervall (CI) nach der Clopper-Person-Methode. <p>Sekundäre und explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Dauer des Ansprechens, PFS und Gesamtüberleben (OS): Es wird die Kaplan-Meier (K-M) verwendet. Der Medianwert (mit zweiseitigem 95% CI nach einer log-log-Transformation nach der Brookmeyer und Crowley Methode) wird nach Kaplan-Meier errechnet. <p>Sicherheitsmanagement:</p>

		Alle UE werden ab der ersten Dosis bis zur letzten Dosis des Arzneimittels plus 30 Tage zusammengefasst. Klinische Laborparameter Keine Methodik beschrieben.																																													
Ergebnisse																																															
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle. In der Publikation dieser Studie war kein Flow-Chart verfügbar. Das unten dargestellte Flow-Chart wurde auf Basis der in der Publikation verfügbaren Daten erstellt.																																													
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Datum der Studieninitiierung: 27.01.2005 Datum des Studienendes: 10.04.2007 Datum des Studienreports: 12.12.2007.																																													
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Populations- charakteristika</th> <th><i>Vinflunin</i></th> </tr> <tr> <th>Vaughn 2009</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>151</td> </tr> <tr> <td>Alter [Jahre]</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Median</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td> Min; Max</td> <td>31 - 83</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> </tr> <tr> <td> < 65 Jahre</td> <td>70 (46%)</td> </tr> <tr> <td> ≥ 65 Jahre</td> <td>81 (54%)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> </tr> <tr> <td> weiblich</td> <td>30 (20%)</td> </tr> <tr> <td> männlich</td> <td>121 (80%)</td> </tr> <tr> <td>Karnofsky Index</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 100</td> <td>47 (31%)</td> </tr> <tr> <td> 90</td> <td>56 (37%)</td> </tr> <tr> <td> 80</td> <td>48 (32%)</td> </tr> <tr> <td> 70</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Kreatinin-Clearance mL/min</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 20-60</td> <td>61 (40%)</td> </tr> <tr> <td>Progression innerhalb von x Monaten nach früherer Chemotherapie</td> <td></td> </tr> <tr> <td> < 6 Monate</td> <td>118 (78%)</td> </tr> <tr> <td> < 3 Monate</td> <td>81 (54%)</td> </tr> <tr> <td> ≥ 3 - < 6 Monate</td> <td>37 (25%)</td> </tr> </tbody> </table>	Populations- charakteristika	<i>Vinflunin</i>	Vaughn 2009	N	151	Alter [Jahre]		Median	66	Min; Max	31 - 83	Alter		< 65 Jahre	70 (46%)	≥ 65 Jahre	81 (54%)	Geschlecht		weiblich	30 (20%)	männlich	121 (80%)	Karnofsky Index		100	47 (31%)	90	56 (37%)	80	48 (32%)	70	0	Kreatinin-Clearance mL/min		20-60	61 (40%)	Progression innerhalb von x Monaten nach früherer Chemotherapie		< 6 Monate	118 (78%)	< 3 Monate	81 (54%)	≥ 3 - < 6 Monate	37 (25%)
Populations- charakteristika	<i>Vinflunin</i>																																														
	Vaughn 2009																																														
N	151																																														
Alter [Jahre]																																															
Median	66																																														
Min; Max	31 - 83																																														
Alter																																															
< 65 Jahre	70 (46%)																																														
≥ 65 Jahre	81 (54%)																																														
Geschlecht																																															
weiblich	30 (20%)																																														
männlich	121 (80%)																																														
Karnofsky Index																																															
100	47 (31%)																																														
90	56 (37%)																																														
80	48 (32%)																																														
70	0																																														
Kreatinin-Clearance mL/min																																															
20-60	61 (40%)																																														
Progression innerhalb von x Monaten nach früherer Chemotherapie																																															
< 6 Monate	118 (78%)																																														
< 3 Monate	81 (54%)																																														
≥ 3 - < 6 Monate	37 (25%)																																														

		Ort des Primärtumors Blase Nierenbecken Ureter andere	106 (70%) 0 0 45 (30%)
		Ethnie [n (%)] weiß andere nicht berichtet	130 (86%) 21 (14%) NA
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt. Alle Studienteilnehmer erhielten die gleiche Intervention mit Vinflunin.	
a: Nach TREND 2004 (9) b: Die Angaben beruhen auf der Synopse des Studienbericht (Version vom 12.12.2007) und der Publikation Vaughn 2009 Quellen: (6, 31)			

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Hinweis: In der Publikation dieser Studie war kein Flow-Chart verfügbar. Folgendes Flow-Chart wurde auf Basis der in der Publikation verfügbaren Daten erstellt.

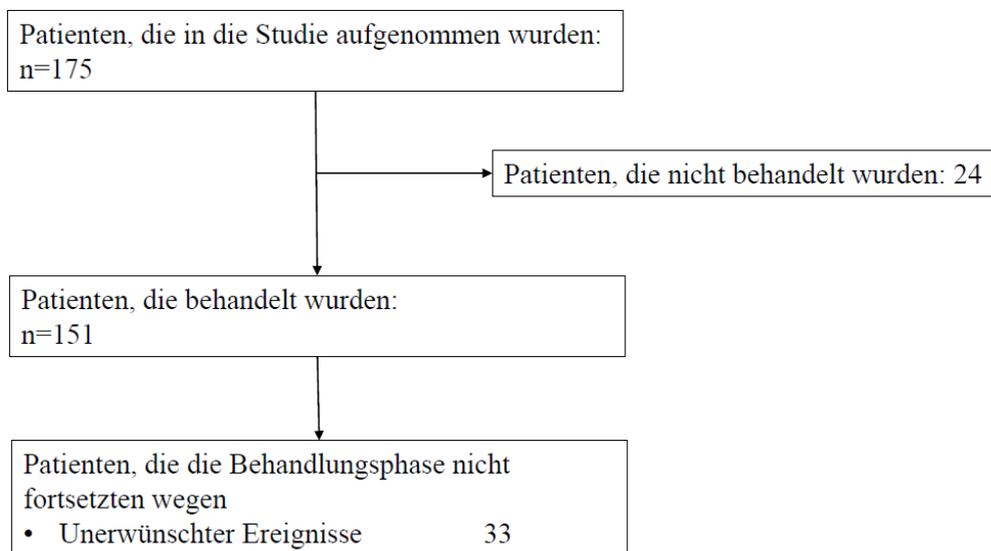


Abbildung 4-19: Flow-Chart der Studie Vaughn 2009 – Überblick

Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bellmunt 2009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Titel: Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract</p> <p>Bei der Studie handelt es sich um ein Behandlungsverfahren als Zweitlinientherapie mit Vinflunin von Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie. Die Behandlung mit Vinflunin wurde bis zur Progression der Krankheit fortgesetzt oder unterbrochen ohne Progression bei Patienten auf Grund von Toxizität oder anderen Gründen.</p> <p>Es liegt eine Publikation von 2009 vor.</p>
Einleitung, Hintergrund		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale	Die vergleichende, zweiarmige, multizentrische Phase-III-Studie mit dem Wirkstoff Vinflunin wurde für Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie initiiert.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Zum Zeitpunkt des CSRs und der Publikation waren 370 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen wurden 253 mit Vinflunin behandelt.</p> <p>Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem die vordefinierte Anzahl nach dem Prinzip „letzter Patient erste Behandlung“ (LPFT) erreicht war.</p> <p>Die Studie bestand aus 3 Phasen:</p> <p>Screening-Phase: Die Patienten wurden gescreent bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien.</p> <p>Behandlungsphase: Die Behandlung von Patienten mit Vinflunin wurde bis zur Progression der Krankheit oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression auf Grund der Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt. Dann folgte für diese Patienten mit beendeter Behandlung die Phase des Follow-ups (siehe nächster Sinnabschnitt).</p> <p>Für alle Patienten, die das Arzneimittel erhielten, wurden der Nutzen und die Sicherheit bestimmt.</p> <p>Studien-Assessment: Das Ansprechen der Therapie wurde bei Patienten mit Hilfe der bildgebenden Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRI) während der</p>

		<p>Behandlung durchgeführt. Die behandelten Patienten erhielten ihre erste Dosis von Vinflunin am Tag 1 der ersten Woche. Die Tumorbewertung wurde zu jedem zweiten Zyklus der Behandlung durchgeführt.</p> <p>Nachbeobachtungsphase (Follow-up): Nach Absetzen der Arzneimittelgabe wurden die Patienten für das Gesamtüberleben bis zum Tod, Loss-to-Follow-up oder Rücknahme der Einverständniserklärung nachbeobachtet.</p> <p>Haupteinschlusskriterien für die Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre mit unterschriebener Einverständniserklärung • Histologische Evidenz für metastasiertes oder nicht-rezidivierbares Urothelkarzinom mit dokumentierter Progression der Erkrankung nach einer platinhaltigen Chemotherapie. • ECOG PS 0 oder 1 • Adäquate haematologische und hepatologische Funktion. • Patienten mit berechneter Kreatinin-Clearance von ≥ 40 mL/min. <p>Ausschlusskriterien für die Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht berichtet <p>Studienzentren 370 Patienten wurden an 83 Studienzentren in 21 Ländern behandelt.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Vinflunin wurde mit 320 mg/m ² alle 21 Tage als 20-minütige Infusion gegeben. Patienten mit ECOG PS 1 sowie Patienten mit ECOG PS 0 und vorheriger Radiotherapie erhielten 280 mg/m ² im ersten Zyklus, ab dem zweiten Zyklus 320 mg/m ² . Die Behandlung wurde solange fortgesetzt, bis eine unakzeptable Toxizität oder eine Progression der Krankheit auftrat.
5	Spezifisches Studienziel	<p>Mit der Studie Bellmunt 2009 sollte primär der medizinische Nutzen von Vinflunin bestimmt werden, gemessen durch das Gesamtüberleben.</p> <p>Mit der Phase-III-Studie soll die Wirksamkeit von Vinflunin beim Urothelkarzinom bei Erwachsenen mit dem definierten primären Endpunkt als Gesamtüberleben evaluiert werden. Zusätzlich soll die Sicherheit mit einem Sicherheitsassessment über Todesfälle, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegend unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch oder Dosisänderung führten, und klinische Laborparameter evaluiert werden.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben

	Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben als Zeit von der Randomisierung bis zur Progression oder Tod (Was früher auftrat) oder Zensierung bei Studienabbruch oder Studienende für Patienten ohne Ereignis. • Erkrankungskontrollrate (CR+PR+SD) • Objektive Ansprechrates (ORR) • Lebensqualität (Fragebogen nicht berichtet) • Sicherheitsprofil von Vinflunin <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine berichtet <p>Sicherheitsmanagement:</p> <p>Die UE wurden nach Schweregrad nach der NCI CTCAE (Version unbekannt) eingeteilt. Es wurden nur UE berichtet, die in einem mindestens möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.</p>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Die geplante Fallzahl für die Studie sollte n=290 Ereignisse umfassen. Der Stichprobenumfang wurde so bestimmt, dass mit einem Fehler erster Art von 5% und einer Power von 90% in einem zwei-seitigen Log-Rank Test bei einer 2:1 Randomisierung Überlegenheit gezeigt werden konnte. Um 290 Ereignisse in der geplanten Zeit erreichen zu können, wurde der Einschluss von 364 Patienten geplant.</p> <p>Abbruchregelung:</p> <p>Die Behandlung von Patienten mit Vinflunin wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression auf Grund der Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Die Zuordnung der Patienten erfolgte randomisiert in einem Verhältnis von 2:1 in Vinflunin+BSC vs. BSC.
9	Verblindung	Die Verblindung ist nicht berichtet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Die primäre statistische Analyse wurde durchgeführt, als die vordefinierte Menge an Patienten mit Follow-up nach dem Prinzip LPFT erreicht war.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben: Es wurde eine Überlebenszeitanalysen mittels Log-Rank Test, Cox Proportional Hazard Modell und Kaplan-Meier Methode durchgeführt. <p>Sekundäre und explorative Endpunkte:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> Für Dauer des Ansprechens, PFS: Es wird die Kaplan-Meier (K-M) Methode verwendet. Binäre Endpunkte: Binäre Endpunkte wurden deskriptiv ausgewertet. <p>Sicherheitsmanagement: Alle UE werden ab der ersten Dosis bis zur letzten Dosis des Arzneimittels plus 30 Tage zusammengefasst. In der Publikation berichtet wurden ausschließlich UE, die mit der Studienmedikation in mindestens einem möglichen Zusammenhang standen.</p> <p>Klinische Laborparameter Keine Methodik beschrieben.</p>																																	
Ergebnisse																																			
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.																																	
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Einschluss der Patienten: 05/2003 bis 08/2006 Datum des Studienendes: Unbekannt Datum des Studienreports: Unbekannt.																																	
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Populations- charakteristika</th> <th><i>Vinflunin</i></th> </tr> <tr> <th>Bellmunt 2009</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>253</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> </tr> <tr> <td> < 65 Jahre</td> <td>135 (53%)</td> </tr> <tr> <td> ≥ 65 Jahre</td> <td>118 (47%)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> </tr> <tr> <td> weiblich</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td> männlich</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>72 (28%)</td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td>181 (72%)</td> </tr> <tr> <td>Kreatinin-Clearance mL/min</td> <td></td> </tr> <tr> <td> >60</td> <td>134 (54%)</td> </tr> <tr> <td> 40-60</td> <td>104 (42%)</td> </tr> <tr> <td> <40</td> <td>10 (4%)</td> </tr> <tr> <td> Fehlend</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Populations- charakteristika	<i>Vinflunin</i>	Bellmunt 2009	N	253	Alter		< 65 Jahre	135 (53%)	≥ 65 Jahre	118 (47%)	Geschlecht		weiblich	NA	männlich	NA	ECOG PS		0	72 (28%)	1	181 (72%)	Kreatinin-Clearance mL/min		>60	134 (54%)	40-60	104 (42%)	<40	10 (4%)	Fehlend	0
Populations- charakteristika	<i>Vinflunin</i>																																		
	Bellmunt 2009																																		
N	253																																		
Alter																																			
< 65 Jahre	135 (53%)																																		
≥ 65 Jahre	118 (47%)																																		
Geschlecht																																			
weiblich	NA																																		
männlich	NA																																		
ECOG PS																																			
0	72 (28%)																																		
1	181 (72%)																																		
Kreatinin-Clearance mL/min																																			
>60	134 (54%)																																		
40-60	104 (42%)																																		
<40	10 (4%)																																		
Fehlend	0																																		

		Progression innerhalb von x Monaten nach früherer Chemotherapie < 6 Monate	209 (82%)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte auf Basis einer Randomisierung. Etwaige Unterschiede zu Baseline waren nicht relevant, da nur die Gruppe mit Vinflunin-Behandlung im Dossier dargestellt wird.	
a: Nach TREND 2004 (9) b: Die Angaben beruhen auf der Publikation Bellmunt 2009 Quellen: (8)			

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

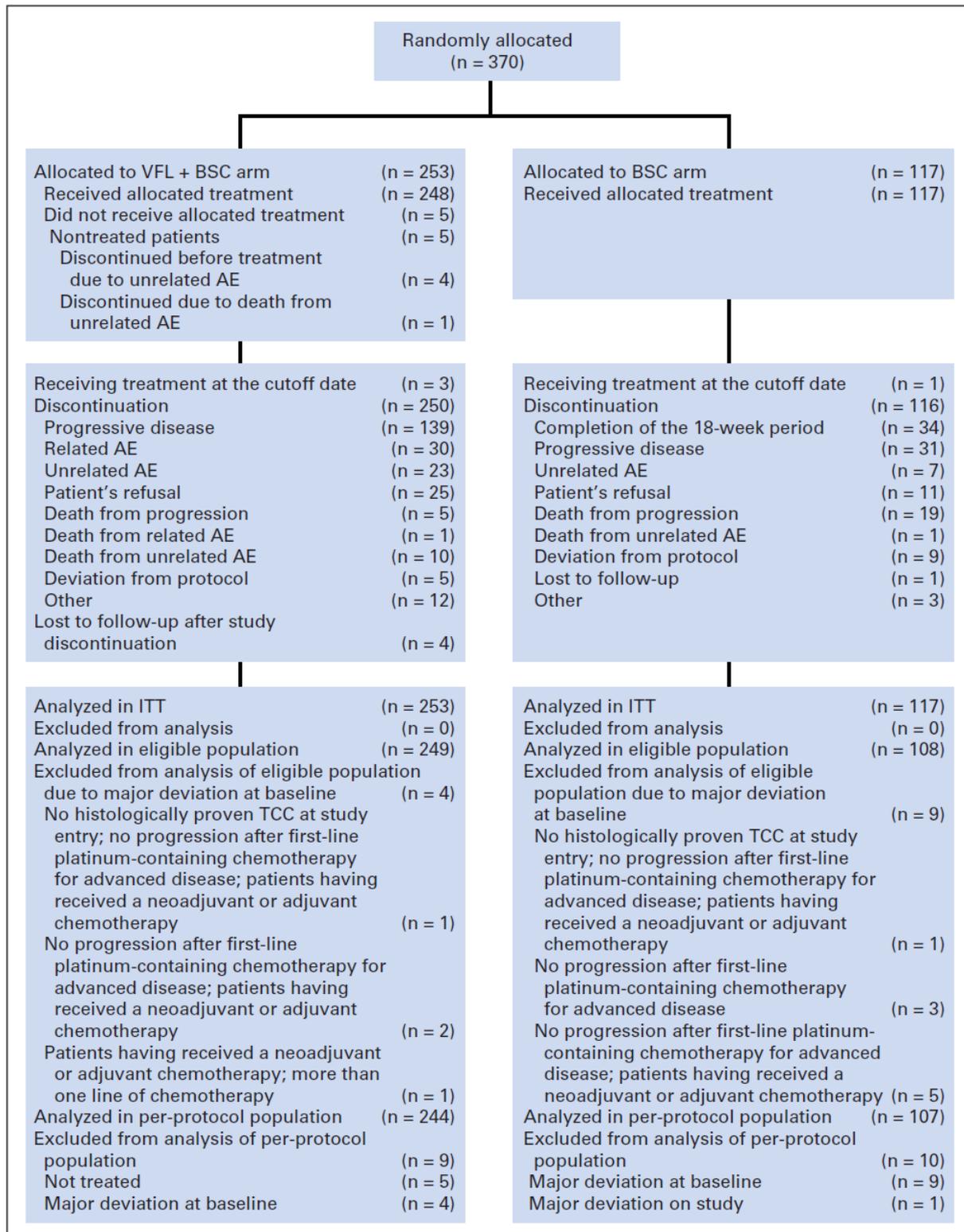


Abbildung 4-20: Flow-Chart der Studie Bellmunt 2009 – Überblick

Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bellmunt 2017

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Titel: A randomized Phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN)</p> <p>Bei der Studie handelt es sich um ein Behandlungsverfahren als Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel bzw. Vinflunin von Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie.</p> <p>Die Behandlung mit Cabazitaxel bzw. Vinflunin wurde bis zur Progression der Krankheit fortgesetzt oder unterbrochen ohne Progression bei Patienten auf Grund von Toxizität oder anderen Gründen.</p> <p>Es liegt eine Publikation von 2017 vor.</p>
Einleitung, Hintergrund		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale	Die vergleichende, zweiarmige, multizentrische Phase-II/III-Studie mit den Wirkstoffen Cabazitaxel und Vinflunin wurde für Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie initiiert.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Zum Zeitpunkt der Publikation waren 70 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen wurden 35 mit Vinflunin behandelt.</p> <p>Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem die vordefinierte Anzahl nach dem Prinzip „letzter Patient erste Behandlung“ (LPFT) erreicht war.</p> <p>Die Studie bestand aus 3 Phasen:</p> <p>Screening-Phase: Die Patienten wurden gescreent bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien.</p> <p>Behandlungsphase: Die Behandlung von Patienten mit Cabazitaxel bzw. Vinflunin wurde bis zur Progression der Krankheit oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression auf Grund der Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt. Dann folgte für diese Patienten mit beendeter Behandlung die Phase des Follow-ups (siehe nächster Sinnabschnitt).</p> <p>Für alle Patienten, die das Arzneimittel erhielten, wurden der Nutzen und die Sicherheit bestimmt.</p> <p>Studien-Assessment: Das Ansprechen der Therapie wurde bei Patienten mit Hilfe der bildgebenden Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRI) während der</p>

		<p>Behandlung durchgeführt. Die behandelten Patienten erhielten ihre erste Dosis von Cabazitaxel bzw. Vinflunin am Tag 1 der ersten Woche. Die Tumorbewertung wurde zu jedem zweiten Zyklus der Behandlung durchgeführt.</p> <p>Nachbeobachtungsphase (Follow-up): Nach Absetzen der Arzneimittelgabe wurden die Patienten für das Gesamtüberleben bis zum Tod, Loss-to-Follow-up oder Rücknahme der Einverständniserklärung nachbeobachtet.</p> <p>Haupteinschlusskriterien für die Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre mit unterschriebener Einverständniserklärung • Histologische Evidenz für metastasiertes oder nicht-rezidierbares Urothelkarzinom mit dokumentierter Progression der Erkrankung nach einer platinhaltigen Chemotherapie. • ECOG PS 0 oder 1 • Adäquate haematologische und hepatologische Funktion. <p>Ausschlusskriterien für die Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht berichtet <p>Studienzentren 70 Patienten wurden an 19 Studienzentren in den Niederlanden und Spanien behandelt.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Vinflunin wurde mit 320 mg/m ² alle 21 Tage gegeben. Patienten mit ECOG PS 1 sowie Patienten mit ECOG PS 0 und vorheriger Radiotherapie und Patienten im Alter von >75 bis 80 Jahren erhielten 280 mg/m ² , Patienten im Alter von >80 Jahren erhielten 250 mg/m ² . Die Behandlung wurde solange fortgesetzt, bis eine unakzeptable Toxizität oder eine Progression der Krankheit auftrat.
5	Spezifisches Studienziel	<p>Mit der Studie Bellmunt 2017 sollte primär der medizinische Nutzen von Cabazitaxel gegenüber Vinflunin bestimmt werden, gemessen durch die Objektive Ansprechrate (ORR).</p> <p>Mit der Phase-II/III-Studie soll die Wirksamkeit von Cabazitaxel beim Urothelkarzinom bei Erwachsenen mit dem definierten primären Endpunkt als ORR evaluiert werden. Zusätzlich sollte das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die Sicherheit von Cabazitaxel untersucht werden.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben als Zeit von der Randomisierung bis zur Progression oder Tod (Was

		<p>früher auftrat) oder Zensierung bei Studienabbruch oder Studienende für Patienten ohne Ereignis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Sicherheitsprofil von Cabazitaxel und Vinflunin <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine berichtet <p>Sicherheitsmanagement: Die UE wurden nach Schweregrad nach der NCI CTCAE Version 4.0 eingeteilt. Es wurden nur UE berichtet, die in einem mindestens möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.</p>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Die geplante Fallzahl basiert auf einem angenommenen ORR von 15% in jeder prognostischen Subgruppe. Basierend auf Simons optimaler Methode wurde mit einem ORR von 10% für die Kontrolle und 30% in der Cabazitaxel-Gruppe, einem einseitigen Signifikanzniveau von 10% und einer Power von 90% ein Stichprobenumfang von 35 auswertbaren Patienten pro Gruppe berechnet. Letztlich wurden n=70 Patienten in die Studie eingeschlossen und behandelt.</p> <p>Abbruchregelung: Die Behandlung von Patienten mit Vinflunin wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression auf Grund der Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Die Zuordnung der Patienten erfolgte randomisiert in einem Verhältnis von 1:1 in Cabazitaxel vs. Vinflunin.
9	Verblindung	Die Studie wurde offen durchgeführt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Die primäre statistische Analyse wurde durchgeführt, als die vordefinierte Menge an Patienten mit Follow-up nach dem Prinzip LPFT erreicht war.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: Es wurde eine Analyse der Ereignisraten durchgeführt. <p>Sekundäre und explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS, PFS: Es wird die Kaplan-Meier (K-M) Methode verwendet. • Binäre Endpunkte: Binäre Endpunkte wurden deskriptiv ausgewertet. <p>Sicherheitsmanagement:</p>

		Alle UE werden ab der ersten Dosis bis zur letzten Dosis des Arzneimittels plus 30 Tage zusammengefasst. In der Publikation berichtet wurden ausschließlich UE, die mit der Studienmedikation in mindestens einem möglichen Zusammenhang standen. Klinische Laborparameter Keine Methodik beschrieben.																																	
Ergebnisse																																			
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle. In der Publikation dieser Studie war kein Flow-Chart verfügbar. Das unten dargestellte Flow-Chart wurde auf Basis der in der Publikation verfügbaren Daten erstellt.																																	
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Einschluss der Patienten: 06/2013 bis 04/2015 Datum des Studienendes: Unbekannt Datum des Studienreports: Unbekannt.																																	
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Populations- charakteristika</th> <th><i>Vinflunin</i></th> </tr> <tr> <th>Bellmunt 2009</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>253</td> </tr> <tr> <td>Alter [Jahre]</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mittelwert</td> <td>64</td> </tr> <tr> <td> Median</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td> Min; Max</td> <td>35 - 80</td> </tr> <tr> <td> Standardabweichung</td> <td>9,6</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> </tr> <tr> <td> weiblich</td> <td>7 (20%)</td> </tr> <tr> <td> männlich</td> <td>28 (80%)</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>13 (37%)</td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td>22 (63%)</td> </tr> <tr> <td>Baseline Hämoglobin</td> <td></td> </tr> <tr> <td> < 10 G/dL</td> <td>2 (6%)</td> </tr> <tr> <td> ≥ 10 G/dL</td> <td>33 (94%)</td> </tr> </tbody> </table>	Populations- charakteristika	<i>Vinflunin</i>	Bellmunt 2009	N	253	Alter [Jahre]		Mittelwert	64	Median	66	Min; Max	35 - 80	Standardabweichung	9,6	Geschlecht		weiblich	7 (20%)	männlich	28 (80%)	ECOG PS		0	13 (37%)	1	22 (63%)	Baseline Hämoglobin		< 10 G/dL	2 (6%)	≥ 10 G/dL	33 (94%)
Populations- charakteristika	<i>Vinflunin</i>																																		
	Bellmunt 2009																																		
N	253																																		
Alter [Jahre]																																			
Mittelwert	64																																		
Median	66																																		
Min; Max	35 - 80																																		
Standardabweichung	9,6																																		
Geschlecht																																			
weiblich	7 (20%)																																		
männlich	28 (80%)																																		
ECOG PS																																			
0	13 (37%)																																		
1	22 (63%)																																		
Baseline Hämoglobin																																			
< 10 G/dL	2 (6%)																																		
≥ 10 G/dL	33 (94%)																																		
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte auf Basis einer Randomisierung. Etwaige Unterschiede zu Baseline waren nicht relevant, da nur die Gruppe mit Vinflunin-Behandlung im Dossier dargestellt wird.																																	
a: Nach TREND 2004 (9) b: Die Angaben beruhen auf der Publikation Bellmunt 2017 Quellen: (7)																																			

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Hinweis: In der Publikation dieser Studie war kein Flow-Chart verfügbar. Folgendes Flow-Chart wurde auf Basis der in der Publikation verfügbaren Daten erstellt.

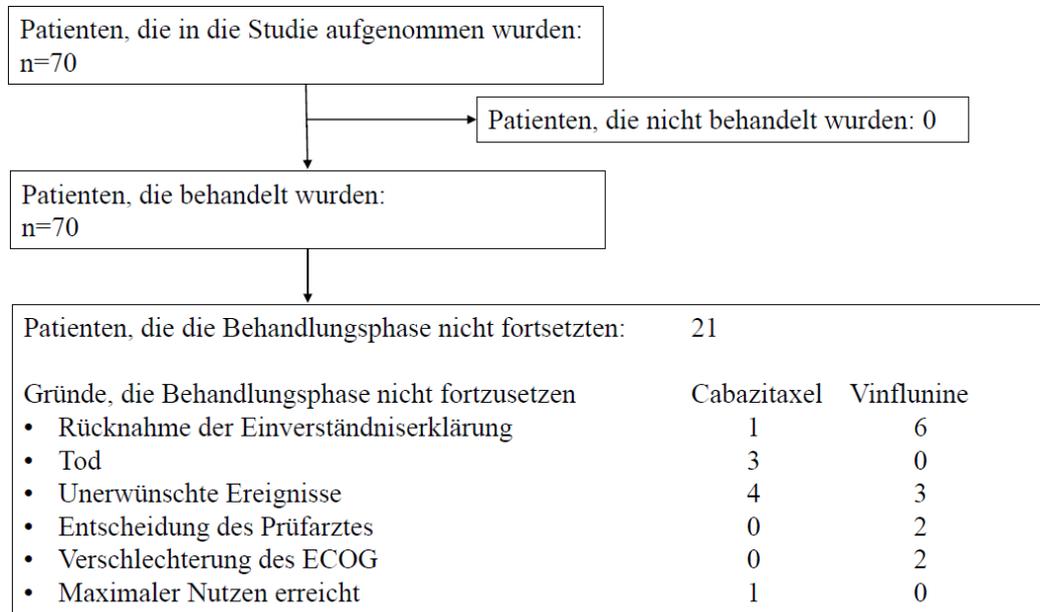


Abbildung 4-21: Flow-Chart der Studie Bellmunt 2017 – Überblick

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 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-275

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Final Clinical Study Report for Study CA209-275; A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Metastatic or Unresectable Urothelial Cancer Who Have Progressed or Recurred Following Treatment with A Platinum Agent; Report Date 25.07.2016.	A

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:

CA209-275 ist eine nicht-randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Designs kann keine Parallelität von Gruppen beurteilt werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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 **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Designs kann keine Vergleichbarkeit von Gruppen beurteilt werden.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-275 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-275 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns ist jedoch keine Verzerrung auf Studienebene beurteilbar.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte: Gesamtüberleben (OS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-275 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-275 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Endpunkte: Morbidität – Krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-275 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-275 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend eingestuft.

Endpunkte: Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-275 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-275 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend eingestuft.

Endpunkte: Lebensqualität – EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-275 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-275 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit – Verträglichkeit – angegeben als jegliches UE, UE nach Schweregraden, SUE, UE (die zum Abbruch der Behandlung führten), UE bis 30 Tage nach Behandlungsende, UE bis 100 Tage nach Behandlungsende und Einzel-UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-275 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-275 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-032

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Clinical Study Report for Study CA209-032; A Phase 1/2 Open Label of Nivolumab Monotherapy Or Nivolumab Combined with Ipilimumab in Subjects with Advanced or Metastatic Solic Tumors; Report Date 29.06.2016. (This Report presents the data for urothelial carcinoma subjects treated with nivolumab monotherapy only.)	A

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:

Der für das Nutzendossier relevante Teil der CA209-032 ist eine nicht-randomisierte, offene, einarmige Phase-I/II-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Designs kann keine Parallelität von Gruppen beurteilt werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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 **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Designs kann keine Vergleichbarkeit von Gruppen beurteilt werden.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-032 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-032 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns ist jedoch keine Verzerrung auf Studienebene beurteilbar.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte: Gesamtüberleben (OS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-032 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-032 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Endpunkte: Lebensqualität – EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-032 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-032 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit – Verträglichkeit – angegeben als jegliches UE, UE nach Schweregraden, SUE, UE (die zum Abbruch der Behandlung führten), UE bis 30 Tage nach Behandlungsende, UE bis 100 Tage nach Behandlungsende und Einzel-UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-032 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-032 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.

Tabelle 4-151 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Vaughn 2009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, et al.; Vinflunine in Platinum-Pretreated Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Carcinoma; Cancer; 2009; 115:4110-7.	A

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:

Die Vaughn 2009 ist eine nicht-randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Designs kann keine Parallelität von Gruppen beurteilt werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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 **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Designs kann keine Vergleichbarkeit von Gruppen beurteilt werden.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Vaughn 2009 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Vaughn 2009 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

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 ergebnisabhängige Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie. In der Publikation finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns ist jedoch keine Verzerrung auf Studienebene beurteilbar.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkte: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Vaughn 2009 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie Vaughn 2009 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit – Verträglichkeit – angegeben als UE mit CTCAE Grad 3-4, SUE, Therapieabbruch wegen UE und Einzel-UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Vaughn 2009 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie Vaughn 2009 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bellmunt 2009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al.; Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract; Journal of Clinical Oncology; 2009; 27:4454-4461.	A

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:

Die Bellmunt 2009 ist eine randomisierte, zweiarmige Phase-III-Studie, aus der allerdings nur ein Studienarm in den historischen Vergleich aufgenommen wird. Daher wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Verwendung nur eines Studienarms kann keine Parallelität beurteilt werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**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** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Verwendung nur eines Studienarms kann keine Vergleichbarkeit von Gruppen beurteilt werden.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Grad der Verblindung ist in Bellmunt 2009 nicht berichtet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Grad der Verblindung ist in Bellmunt 2009 nicht berichtet.

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 ergebnisabhängige Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bellmunt 2009 ist eine randomisierte, zweiarmige Phase-III-Studie, aus der allerdings nur ein Studienarm in den historischen Vergleich aufgenommen wird. Daher wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bellmunt 2009 ist eine randomisierte, zweiarmige Phase-III-Studie, aus der allerdings nur ein Studienarm in den historischen Vergleich aufgenommen wird. Daher wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte: Gesamtüberleben (OS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Grad der Verblindung ist in Bellmunt 2009 nicht berichtet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie Bellmunt 2009 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bellmunt 2009 ist eine randomisierte, zweiarmige Phase-III-Studie, aus der allerdings nur ein Studienarm in den historischen Vergleich aufgenommen wird. Daher wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch die Verwendung nur eines Studienarms – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit – Verträglichkeit – angegeben als Therapieabbruch wegen UE und Einzel-UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Grad der Verblindung ist in Bellmunt 2009 nicht berichtet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie Bellmunt 2009 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bellmunt 2009 ist eine randomisierte, zweiarmige Phase-III-Studie, aus der allerdings nur ein Studienarm in den historischen Vergleich aufgenommen wird. Daher wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch die Verwendung nur eines Studienarms – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bellmunt 2017

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Bellmunt J, Kerst JM, Vázquez F, Morales-Barrera R, Grande E, Medina A, et al. A randomized Phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). Ann Oncol doi:101093/annonc/mdx186. 2017.	A

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:

Die Bellmunt 2017 ist eine randomisierte, zweiarmige Phase-II/III-Studie, aus der allerdings nur ein Studienarm in den historischen Vergleich aufgenommen wird. Daher wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Verwendung nur eines Studienarms kann keine Parallelität beurteilt werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**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** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Verwendung nur eines Studienarms kann keine Vergleichbarkeit von Gruppen beurteilt werden.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt.

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 ergebnisabhängige Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bellmunt 2017 ist eine randomisierte, zweiarmige Phase-II/III-Studie, aus der allerdings nur ein Studienarm in den historischen Vergleich aufgenommen wird. Daher wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bellmunt 2017 ist eine randomisierte, zweiarmige Phase-II/III-Studie, aus der allerdings nur ein Studienarm in den historischen Vergleich aufgenommen wird. Daher wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte: Gesamtüberleben (OS)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie Bellmunt 2017 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt.

7. 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.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bellmunt 2017 ist eine randomisierte, zweiarmige Phase-II/III-Studie, aus der allerdings nur ein Studienarm in den historischen Vergleich aufgenommen wird. Daher wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch die Verwendung nur eines Studienarms – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit – Verträglichkeit – angegeben als Therapieabbruch wegen UE und Einzel-UE**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie Bellmunt 2017 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt.

7. 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.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bellmunt 2017 ist eine randomisierte, zweiarmige Phase-II/III-Studie, aus der allerdings nur ein Studienarm in den historischen Vergleich aufgenommen wird. Daher wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch die Verwendung nur eines Studienarms – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zu Gunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
