

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4E

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

Zusatzdokument zur Nachforderung
fehlender Unterlagen/Angaben
(gemäß 5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO)

Stand: 13.07.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	2
Allgemeine Information zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Anlagen (gemäß	
5. Kap., § 17 Abs. 1 VerfO)	9
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	11
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität – krankheitsbedingte Symptome gemäß	
EORTC QLQ-C30	11
4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS ..	29
4.3.1.3.1.4 Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß	
EORTC QLQ-C30	33
4.3.1.3.1.5 Endpunkte generische Lebensqualität gemäß EQ-5D	45
4.3.1.3.1.6 Endpunkte Verträglichkeit	47

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Fatigue (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	11
Abbildung 2: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Übelkeit und Erbrechen (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	12
Abbildung 3: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Schmerz (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	13
Abbildung 4: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Dyspnoe (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	14
Abbildung 5: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Schlaflosigkeit (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	15
Abbildung 6: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Appetitminderung (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	16
Abbildung 7: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Obstipation (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt).....	17
Abbildung 8: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Diarrhoe (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	18
Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Finanzielle Schwierigkeiten (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)...	19
Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Fatigue (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	20
Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Übelkeit und Erbrechen (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	21
Abbildung 12: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Schmerz (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	22
Abbildung 13: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Dyspnoe (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	23

Abbildung 14: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Schlaflosigkeit (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	24
Abbildung 15: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Appetitminderung (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	25
Abbildung 16: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Obstipation (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt).....	26
Abbildung 17: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Diarrhoe (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	27
Abbildung 18: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Finanzielle Schwierigkeiten (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	28
Abbildung 19: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 – EQ-5D Visueller Analogwert (EQ-5D-VAS) (MID 7 Punkte) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	29
Abbildung 20: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 – EQ-5D Visueller Analogwert (EQ-5D-VAS) (MID 10 Punkte) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	30
Abbildung 21: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 – EQ-5D Visueller Analogwert (EQ-5D-VAS) (MID 7 Punkte) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	31
Abbildung 22: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 – EQ-5D Visueller Analogwert (EQ-5D-VAS) (MID 10 Punkte) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	32
Abbildung 23: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Gesundheitlicher Status insgesamt (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	33
Abbildung 24: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Physikalische Funktion (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	34
Abbildung 25: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Rollenfunktion (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	35

Abbildung 26: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Emotionale Funktion (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt).....	36
Abbildung 27: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Kognitive Funktion (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	37
Abbildung 28: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Soziale Funktion (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	38
Abbildung 29: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Gesundheitlicher Status insgesamt (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	39
Abbildung 30: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Physikalische Funktion (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	40
Abbildung 31: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Rollenfunktion (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	41
Abbildung 32: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Emotionale Funktion (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)....	42
Abbildung 33: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Kognitive Funktion (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	43
Abbildung 34: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Soziale Funktion (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	44
Abbildung 35: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-067 – EQ-5D-Index-Werts (utility score) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	45
Abbildung 36: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-067 – EQ-5D-Index-Werts (utility score) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	46
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Jegliches UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	47
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	48

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	49
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	50
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Jegliches UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	51
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	52
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	53
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	54
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Jegliches UE (alle erfassten UE inkl. Progress) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	55
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – UE Grad 3–4 (alle erfassten UE inkl. Progress) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	56
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Schwerwiegende UE (alle erfassten UE inkl. Progress) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	57
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Therapieabbruch wegen UE (alle erfassten UE inkl. Progress) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	58
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Jegliches UE (alle erfassten UE inkl. Progress) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	59
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – UE Grad 3–4 (alle erfassten UE inkl. Progress) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	60
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Schwerwiegende UE (alle erfassten UE inkl. Progress) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	61
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Therapieabbruch wegen UE (alle erfassten UE inkl. Progress) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	62

Abbildung 53: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Jegliche NW (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	63
Abbildung 54: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – NW Grad 3–4 (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	64
Abbildung 55: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Schwerwiegende NW (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	65
Abbildung 56: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Therapieabbruch wegen NW (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	66
Abbildung 57: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Jegliche NW (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	67
Abbildung 58: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – NW Grad 3–4 (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	68
Abbildung 59: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Schwerwiegende NW (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	69
Abbildung 60: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Therapieabbruch wegen NW (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	70
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – Jegliches UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	71
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	72
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt).....	73
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt).....	74
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – Jegliches UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	75
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	76
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	77

Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	78
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – Jegliches UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt).....	79
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt).....	80
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt).....	81
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt).....	82
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – Jegliches UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	83
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	84
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt).....	85
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt).....	86
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – Jegliches UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	87
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	88
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	89
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)	90

Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – Jegliches UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt).....	91
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt).....	92
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt).....	93
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt).....	94

**Allgemeine Information zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Anlagen
(gemäß 5. Kap., § 17 Abs. 1 VerfO)**

Bei der Überprüfung der formalen Vollständigkeit der von Bristol-Myers Squibb am 15. Juni 2018 eingereichten Dossierunterlagen für den Wirkstoff Nivolumab (Opdivo[®]) (Dossier-Nr. 2018-06-15-D-370) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgestellt, dass nicht alle nach 5. Kapitel, § 9 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorzulegenden Unterlagen für den Wirkstoff Nivolumab eingereicht wurden.

Fehlende Angaben in den Modulen 1 bis 4 müssen separat in Form entsprechender Texte, Abbildungen oder Tabellen, bei mehreren Angaben zusammengefasst in einem Dokument, nachgereicht werden. Dieses Dokument wird als Ergänzung zu den eingereichten Dossierunterlagen in das Verfahren einbezogen und im Internet als Bestandteil des Dossiers veröffentlicht. Für eine eindeutige Zuordnung soll für jede Angabe das betroffene Modul benannt, sowie die Benennung der jeweiligen Abschnitte, Abbildungen oder Tabellen aus der Dossiervorlage verwendet werden.

Nachfolgend wird für Modul 4E Abschnitt 4.3.1.3.1 jeweils für die Gesamtpopulation und die BRAFwt-Teilpopulation Folgendes ergänzt:

- Fehlende Kaplan-Meier-Kurven für die folgenden Endpunkte:
 - Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome nach EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Einheiten (Morbidität) (aus CA209-067),
 - Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS (aus CA209-067),
 - Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome nach EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Einheiten (gesundheitsbezogene Lebensqualität) (aus CA209-067),
 - Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE) (aus CA209-067 und CA209-038).

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität – krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Ergänzung der Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtpopulation

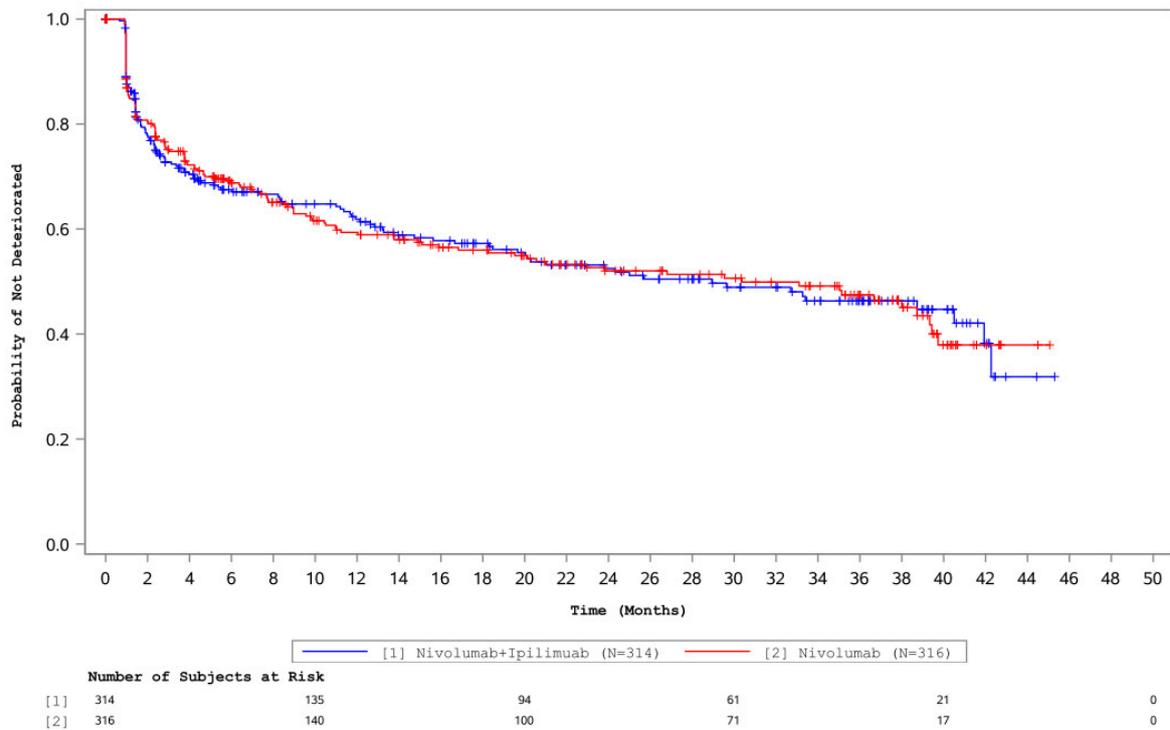


Abbildung 1: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Fatigue (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

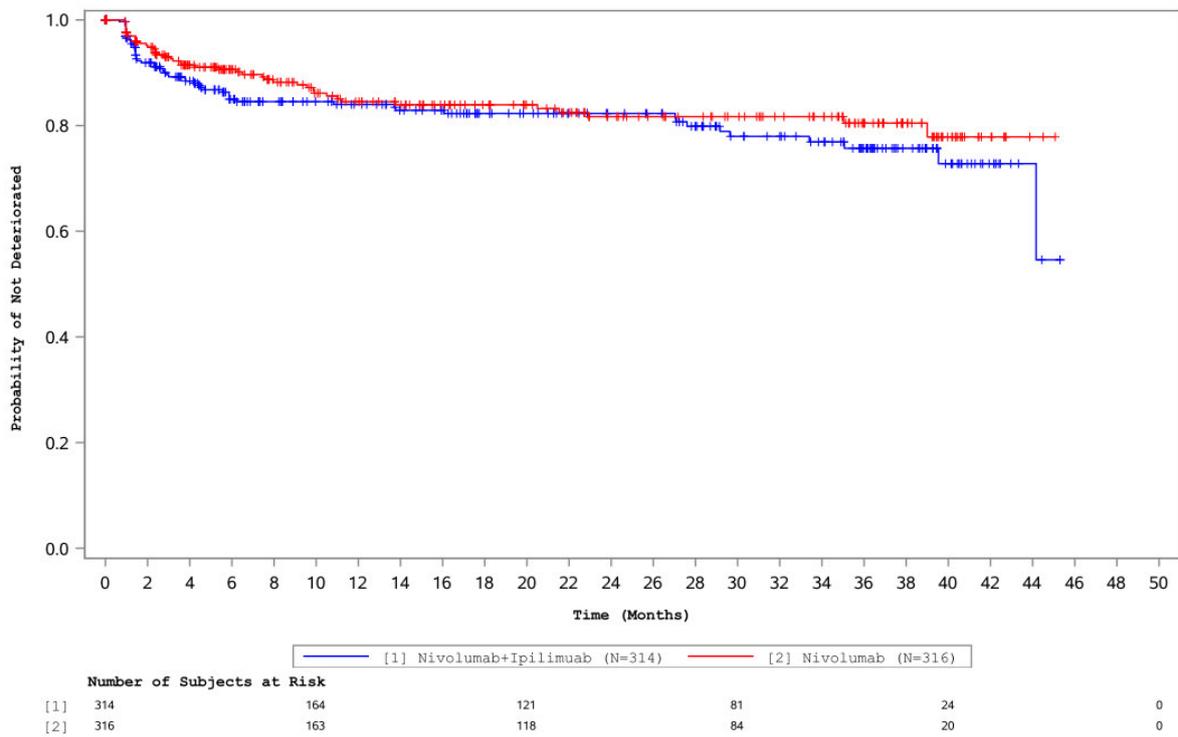


Abbildung 2: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Übelkeit und Erbrechen (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

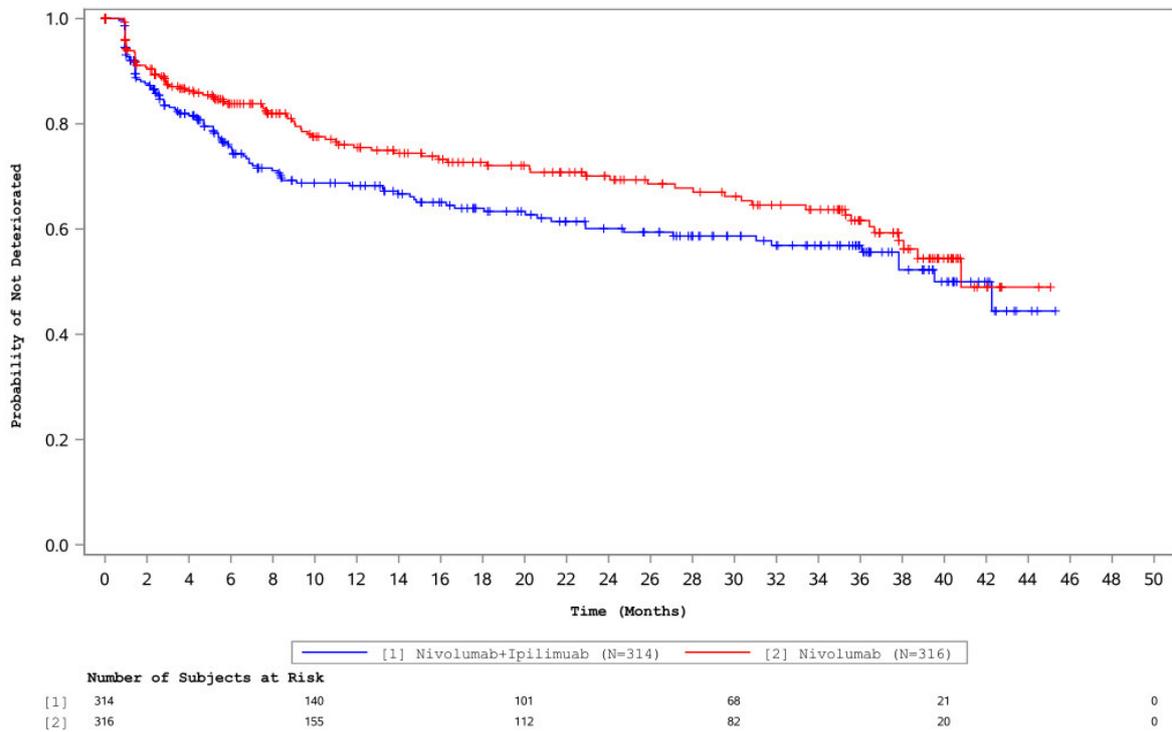


Abbildung 3: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Schmerz (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

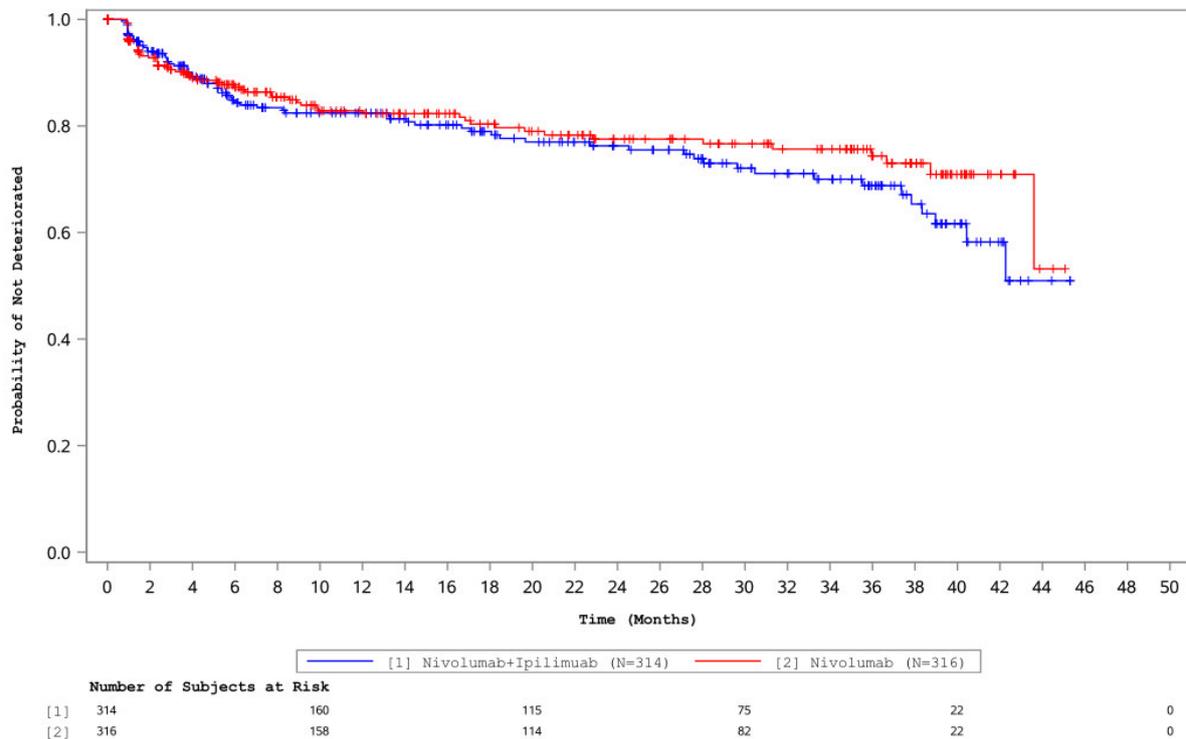


Abbildung 4: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Dyspnoe (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

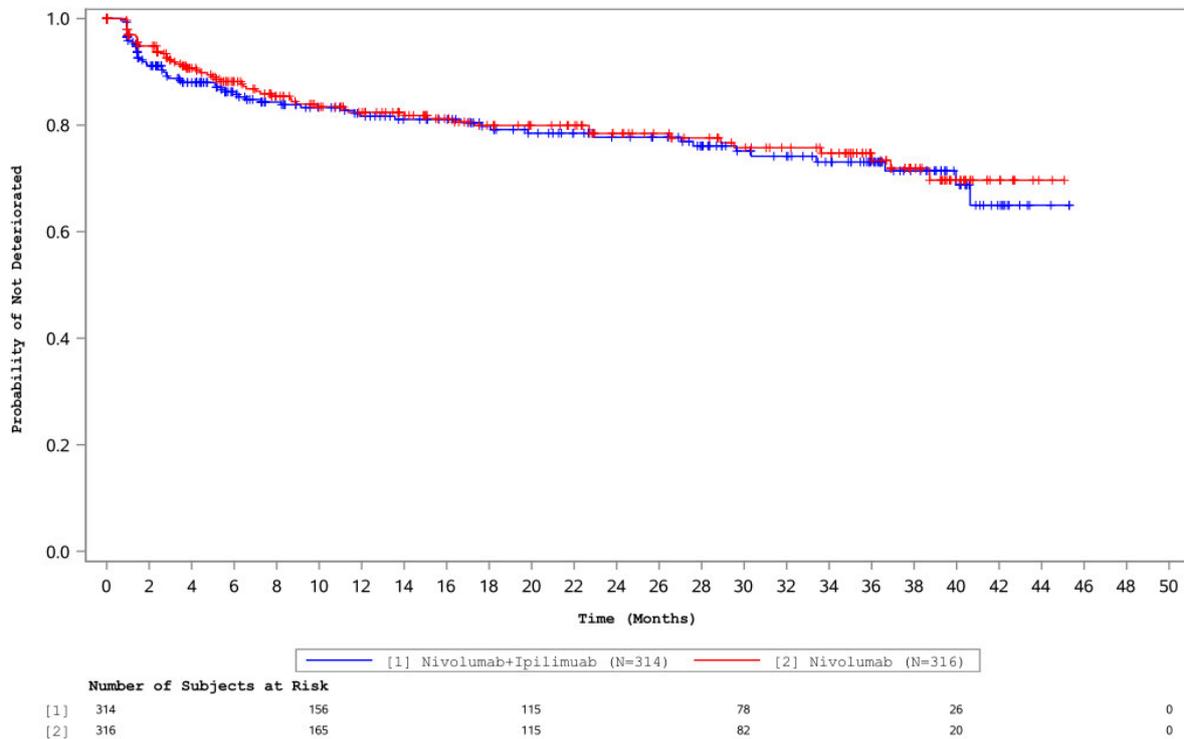


Abbildung 5: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Schlaflosigkeit (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

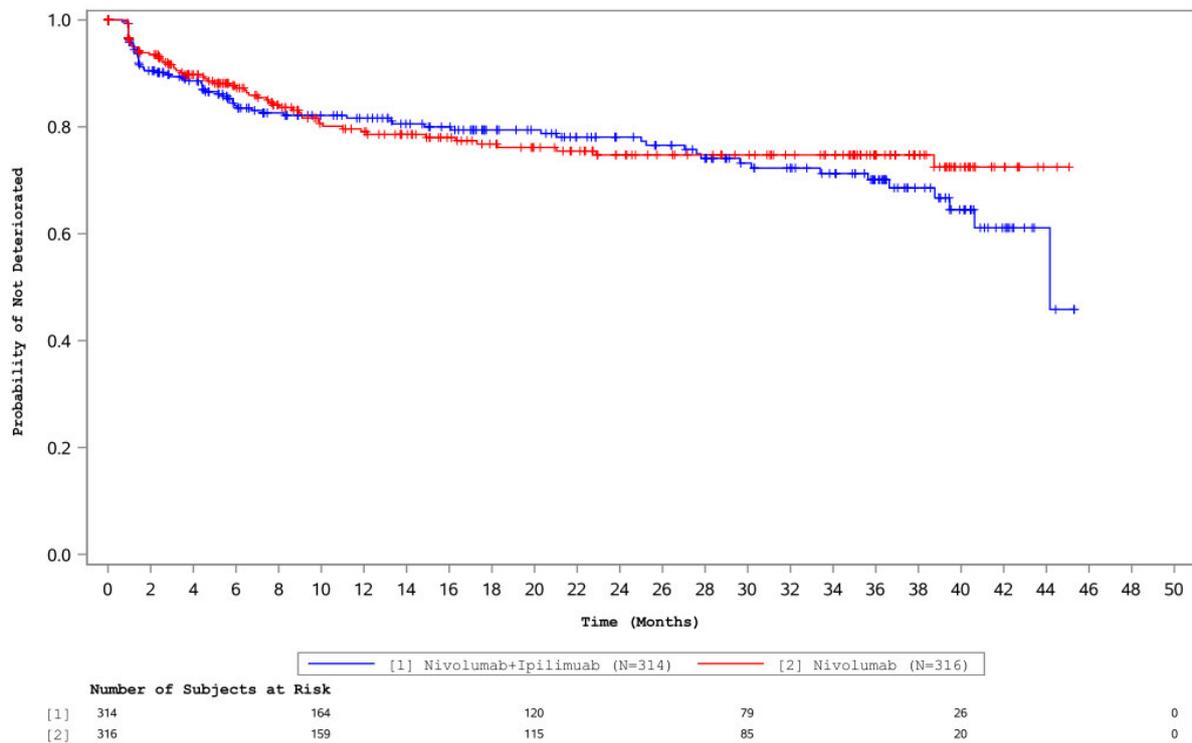


Abbildung 6: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Appetitminderung (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

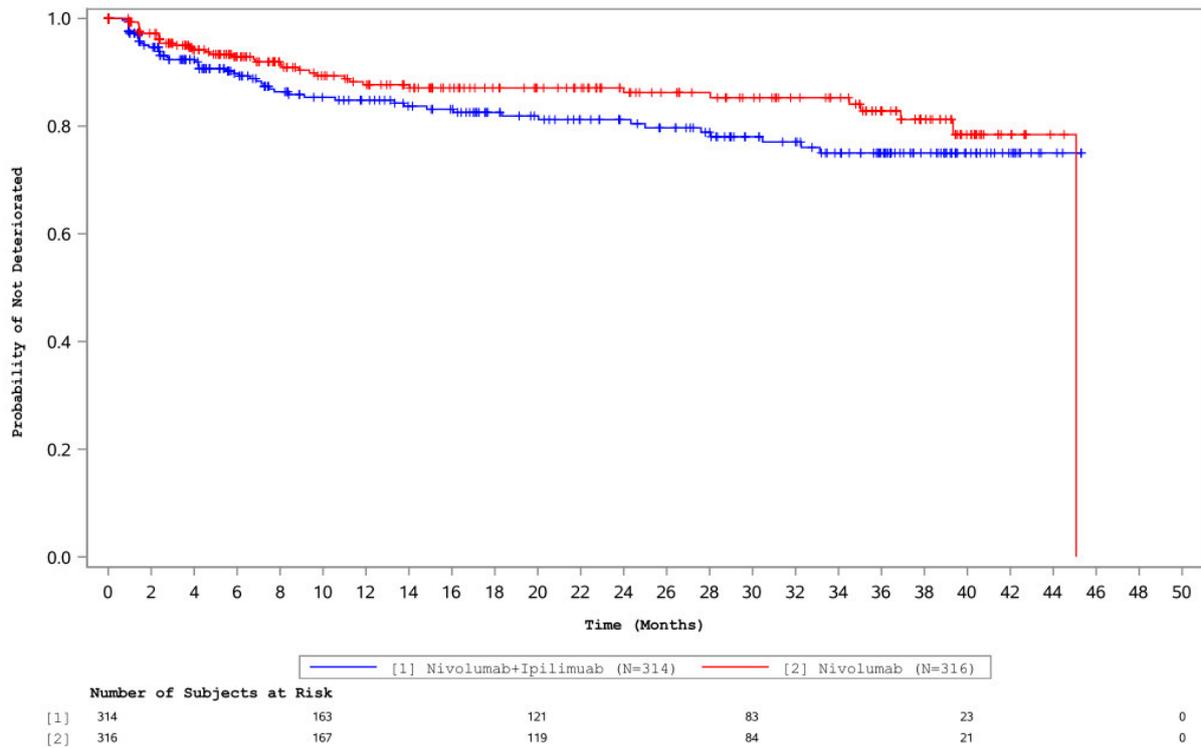


Abbildung 7: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Obstipation (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

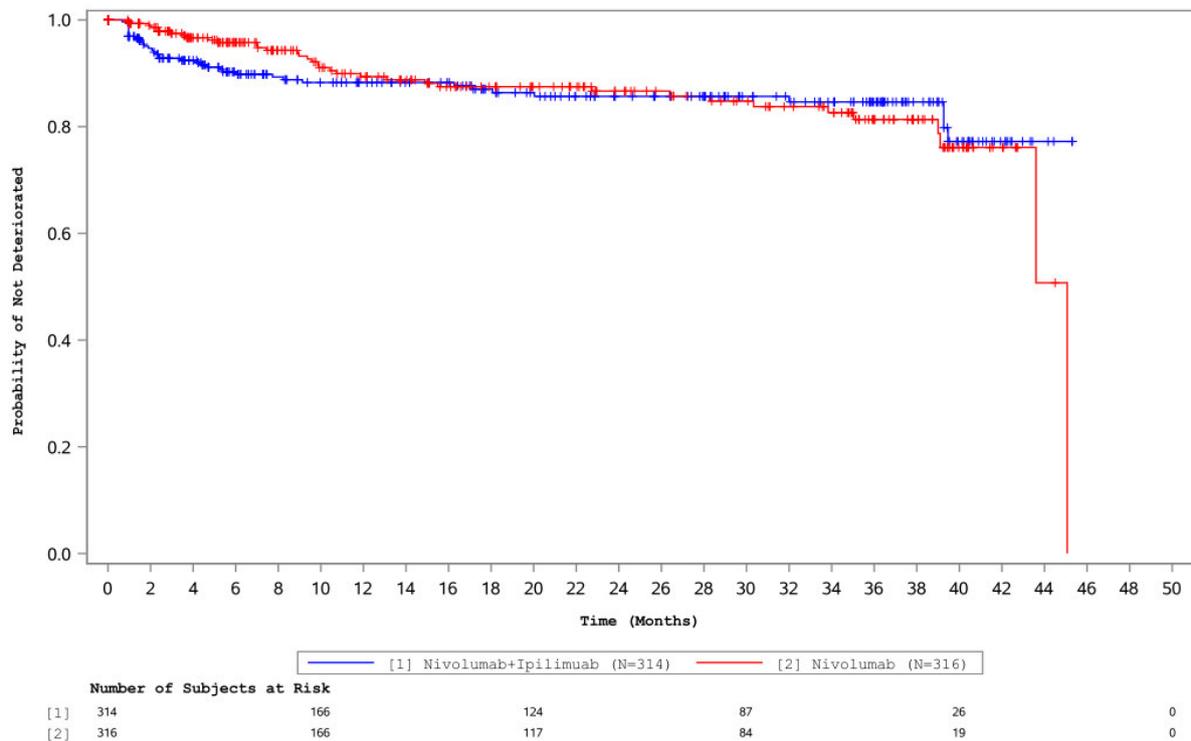


Abbildung 8: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Diarrhoe (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

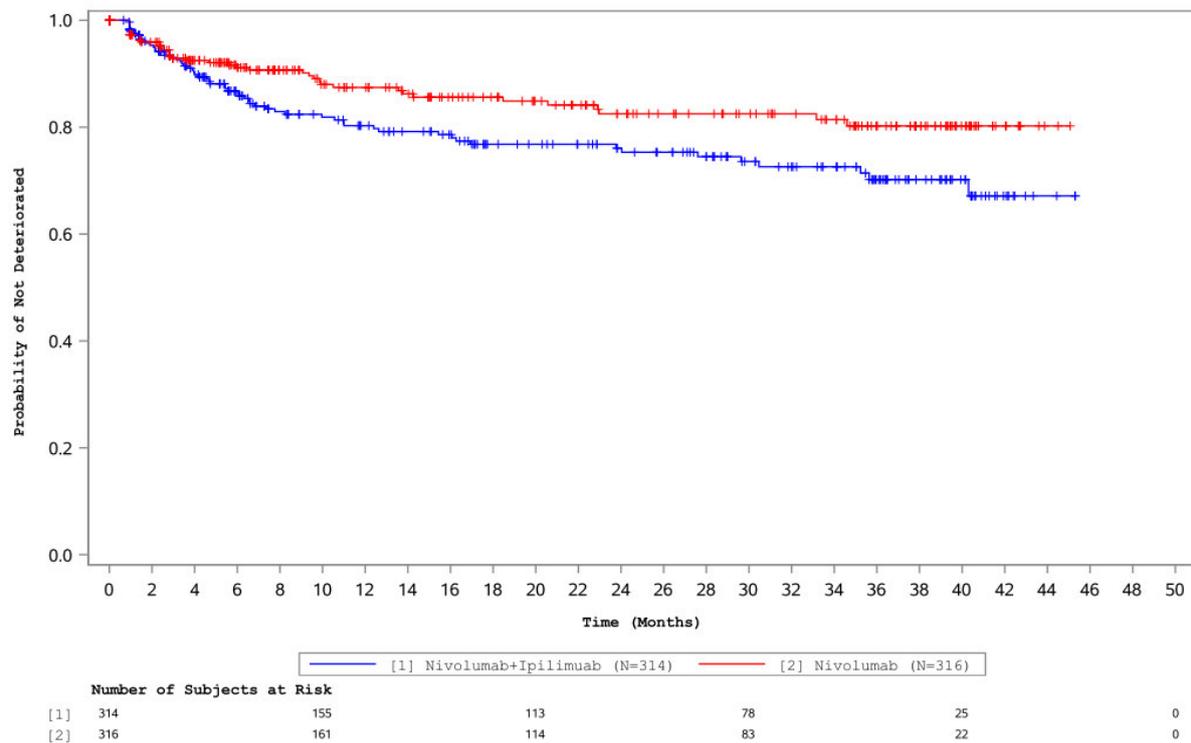


Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Finanzielle Schwierigkeiten (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

Ergänzung der Kaplan-Meier-Kurven: BRAFwt-Teilpopulation

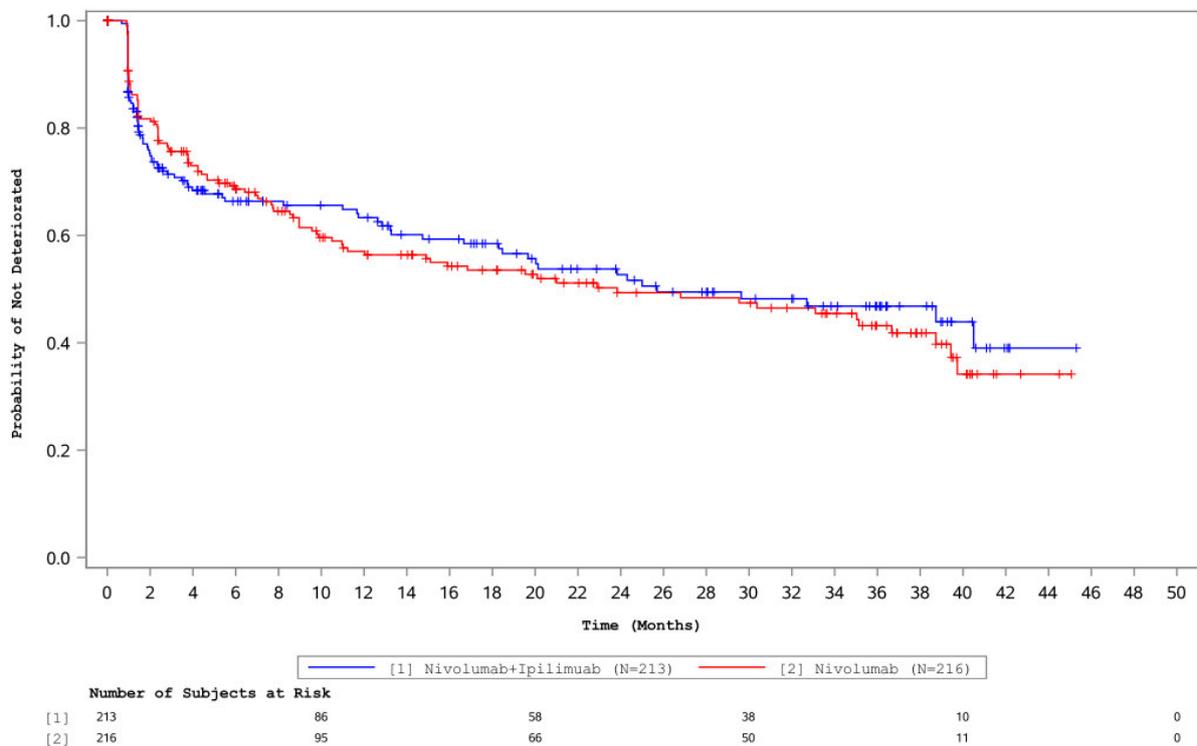


Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Fatigue (BRAFwt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

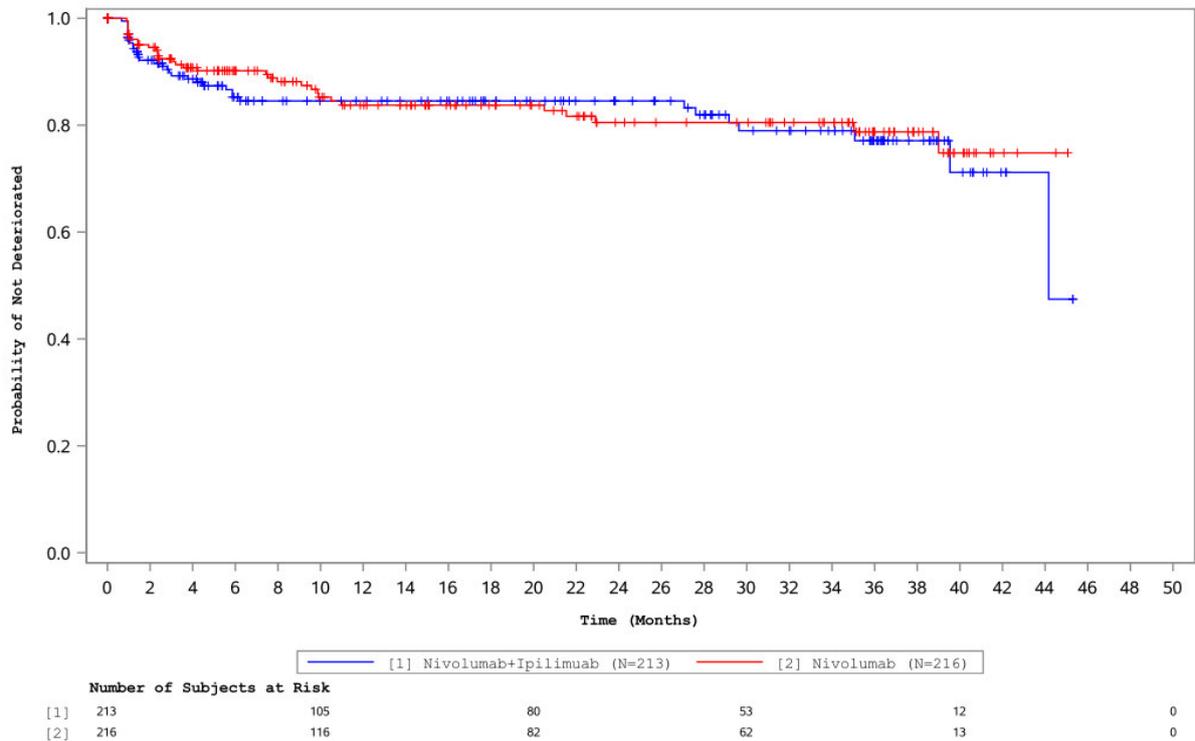


Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Übelkeit und Erbrechen (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

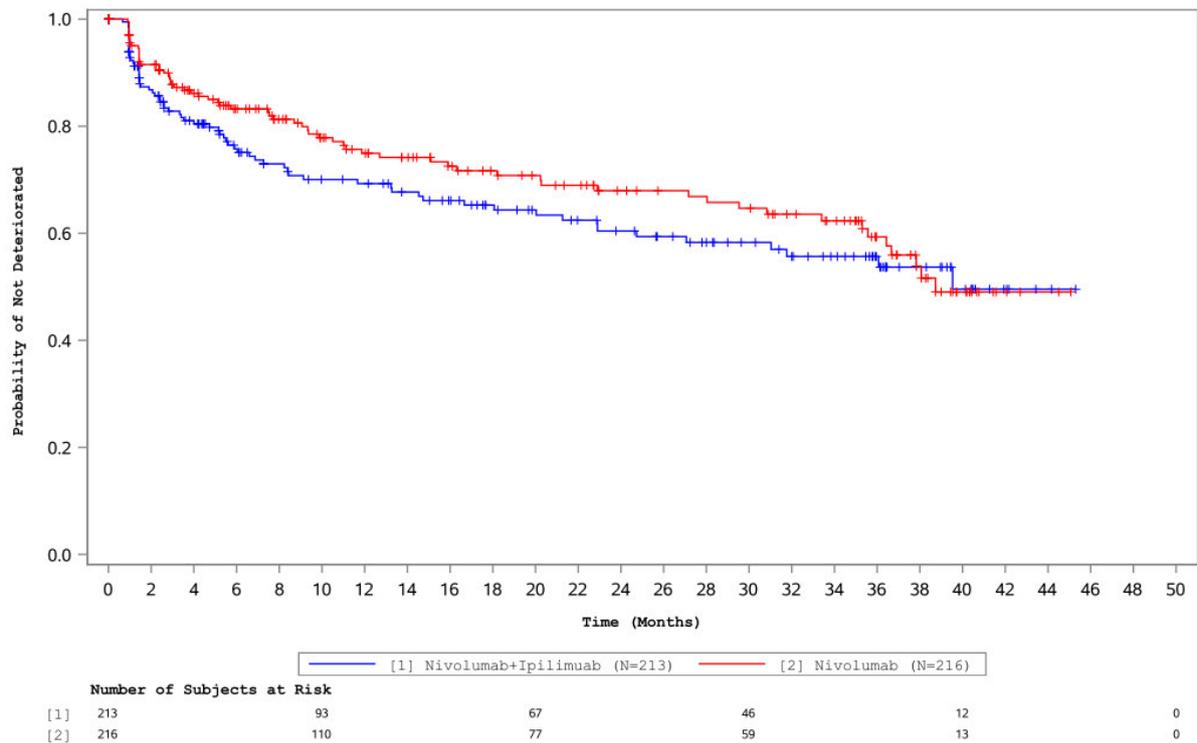


Abbildung 12: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Schmerz (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

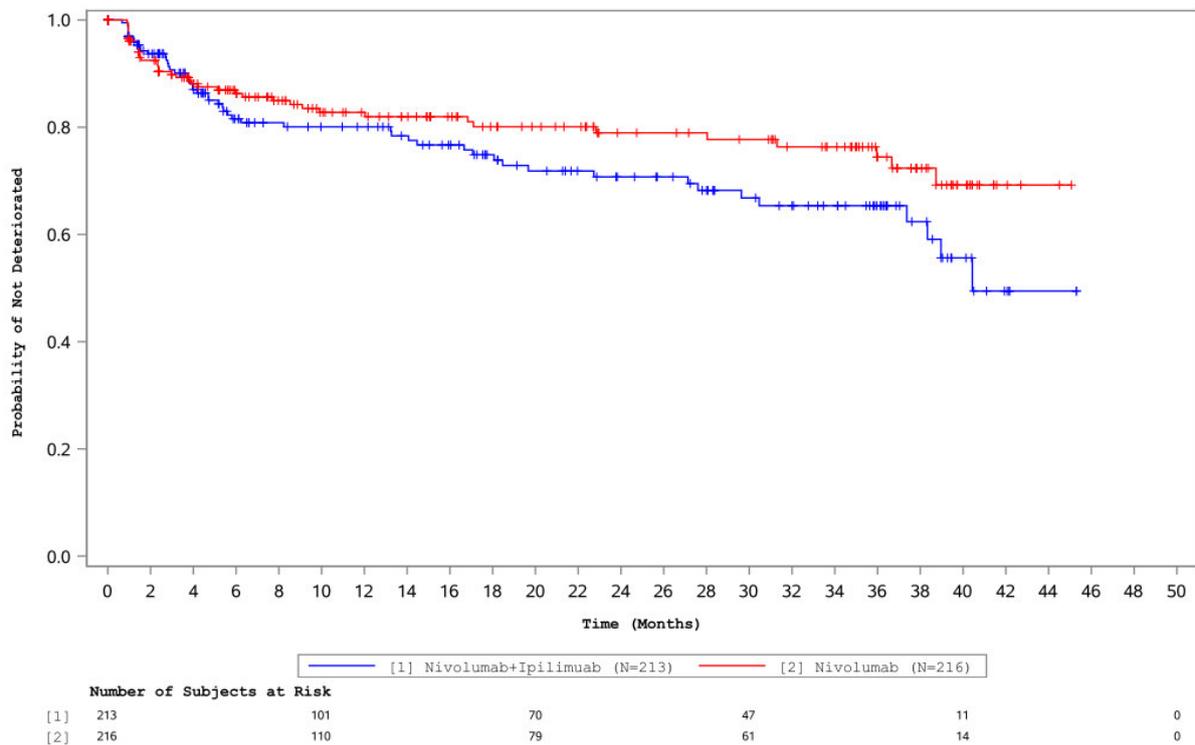


Abbildung 13: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Dyspnoe (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

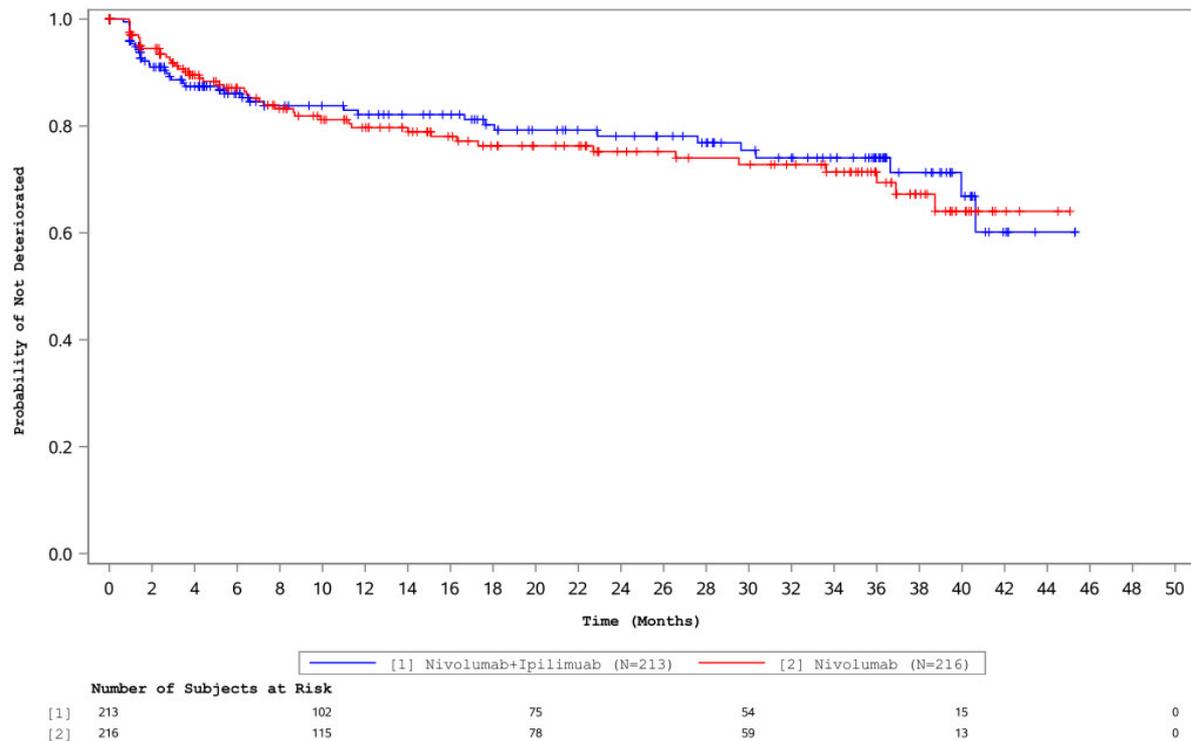


Abbildung 14: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Schlaflosigkeit (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

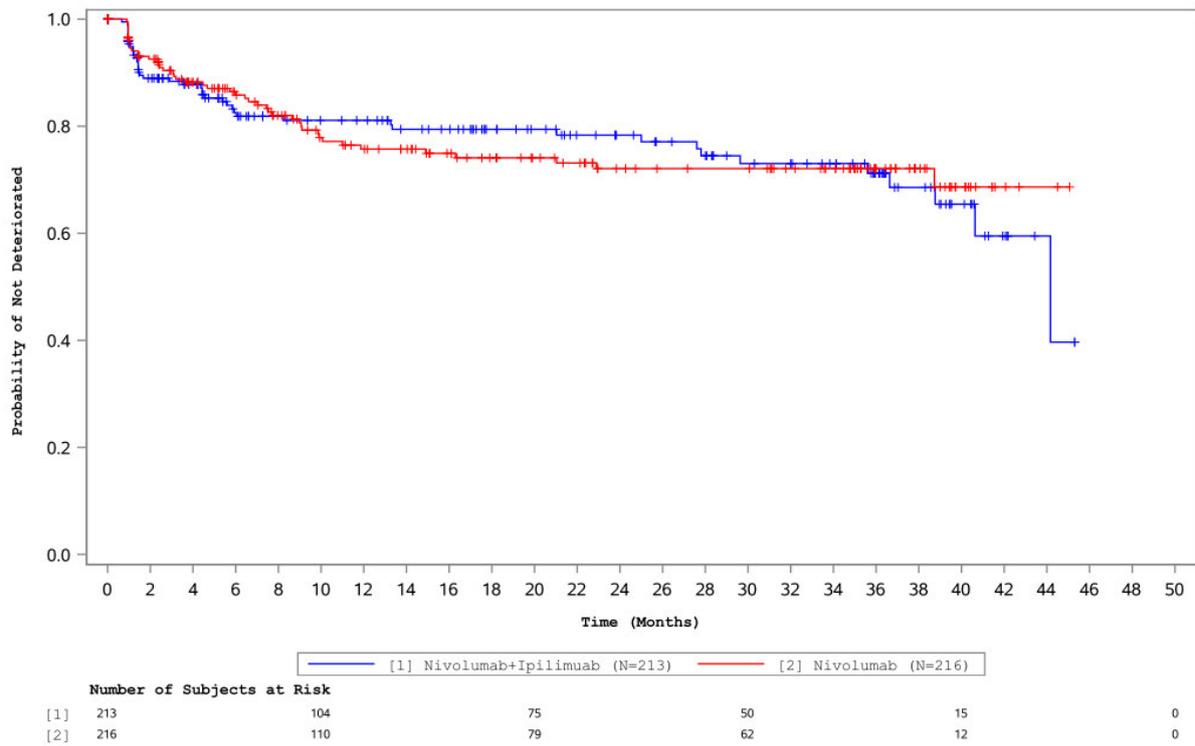


Abbildung 15: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Appetitminderung (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

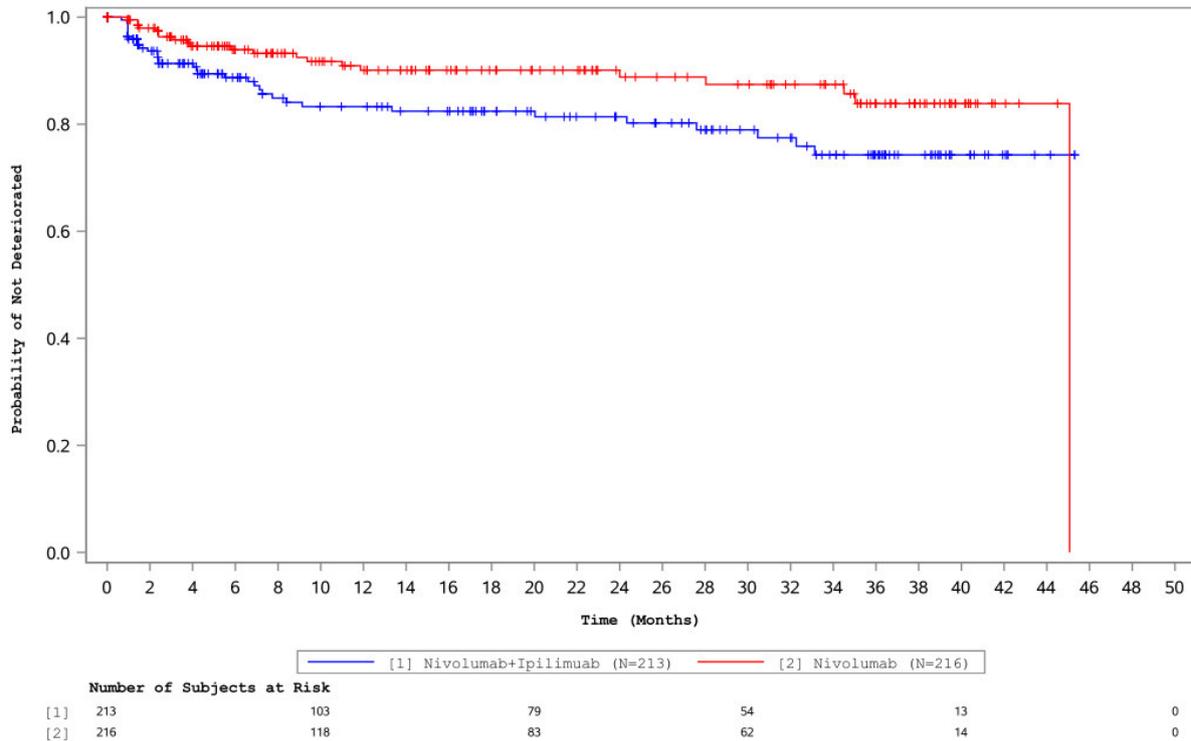


Abbildung 16: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Obstipation (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

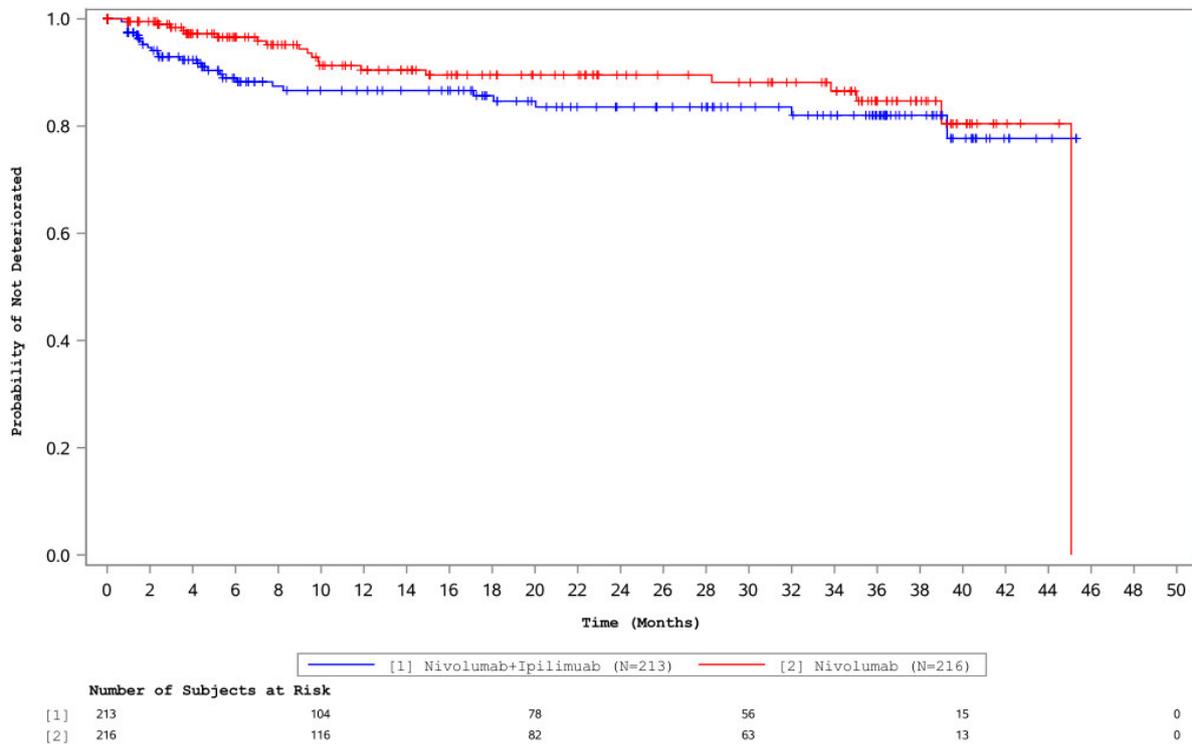


Abbildung 17: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Diarrhoe (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

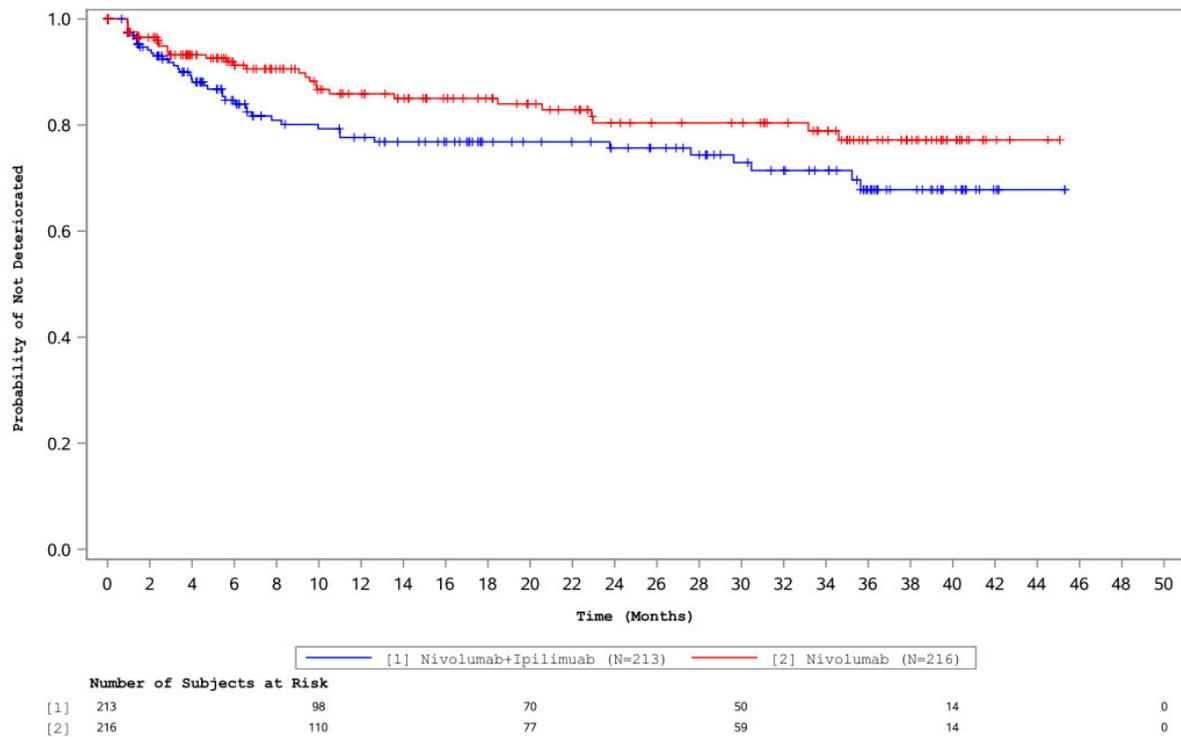


Abbildung 18: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Finanzielle Schwierigkeiten (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

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

Ergänzung der Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtpopulation

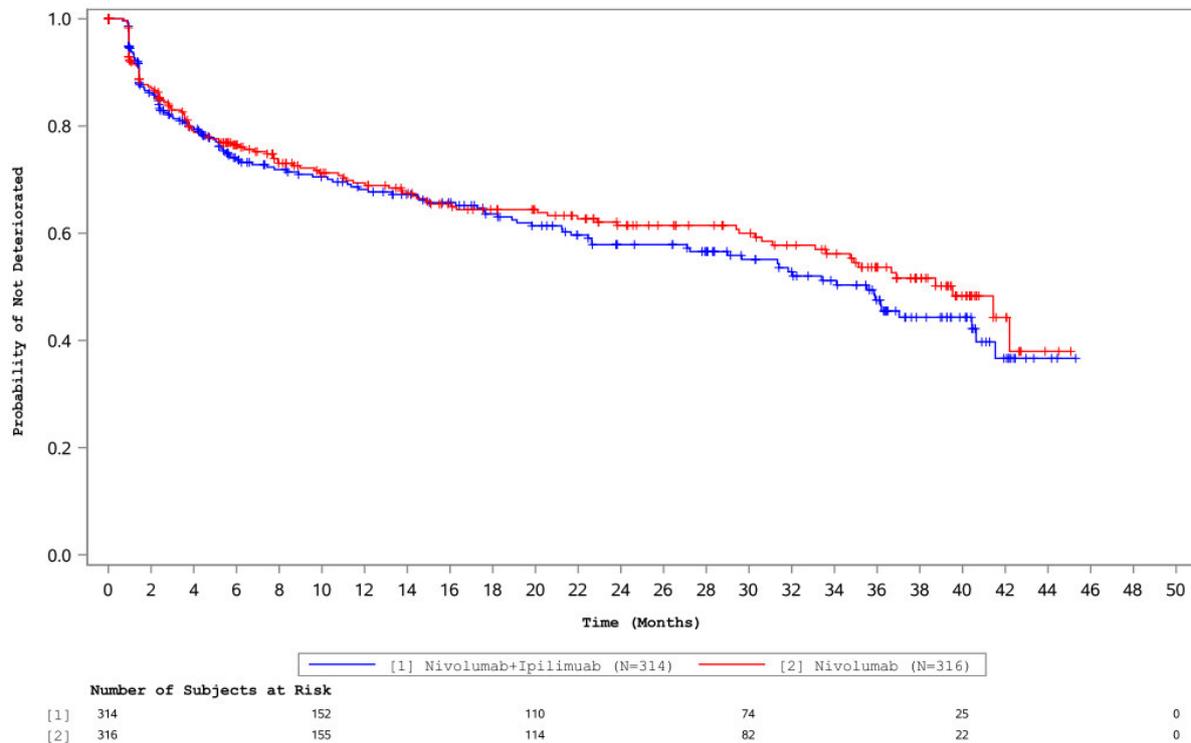


Abbildung 19: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 – EQ-5D Visueller Analogwert (EQ-5D-VAS) (MID 7 Punkte) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

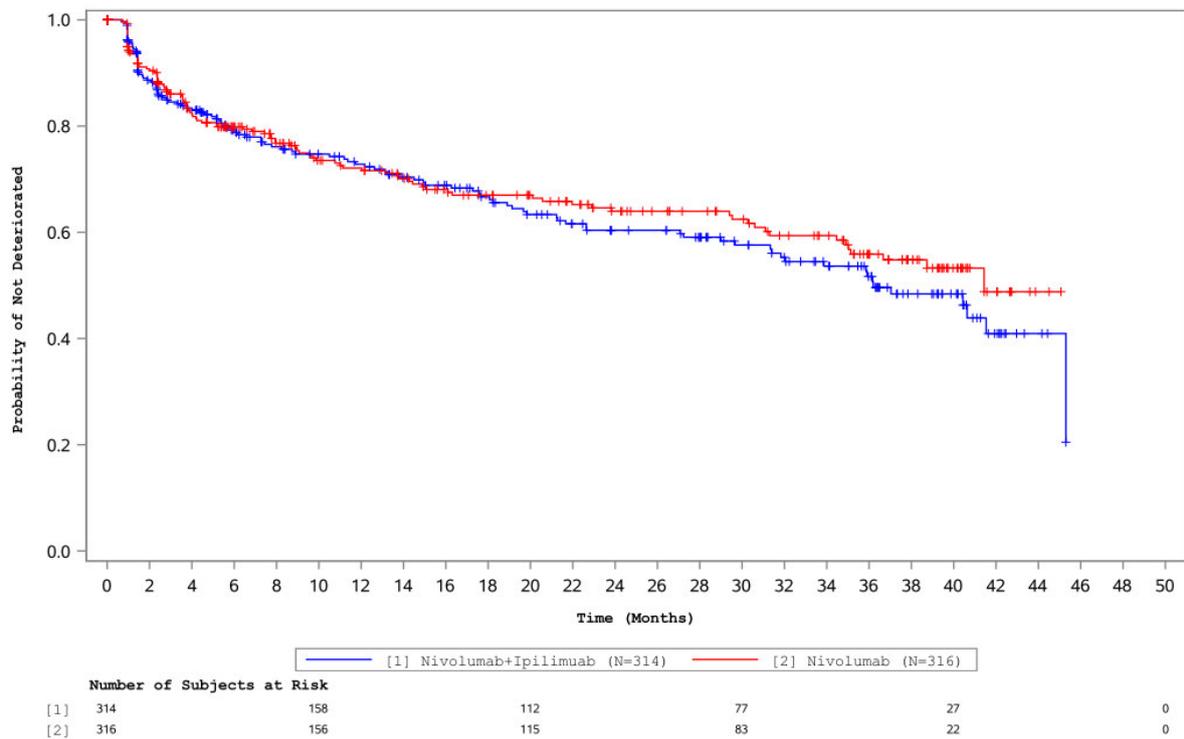


Abbildung 20: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 – EQ-5D Visueller Analogwert (EQ-5D-VAS) (MID 10 Punkte) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

Ergänzung der Kaplan-Meier-Kurven: BRAFwt-Teilpopulation

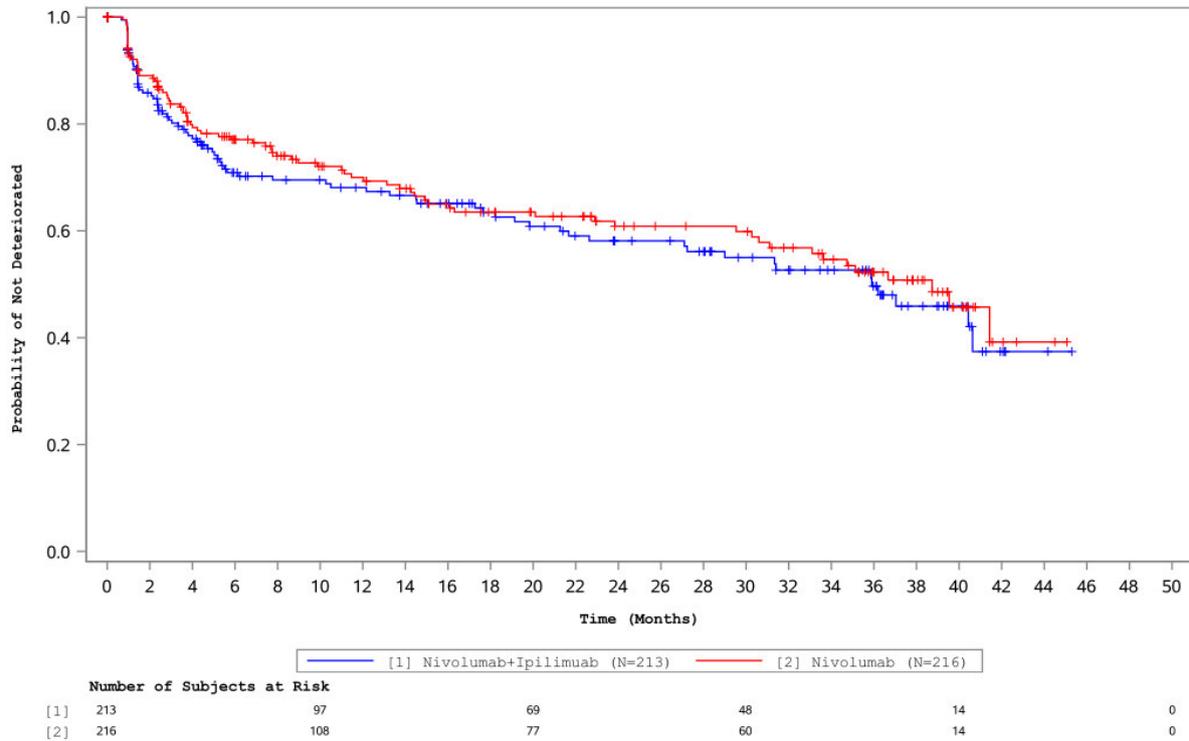


Abbildung 21: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 – EQ-5D Visueller Analogwert (EQ-5D-VAS) (MID 7 Punkte) (BRAFwt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

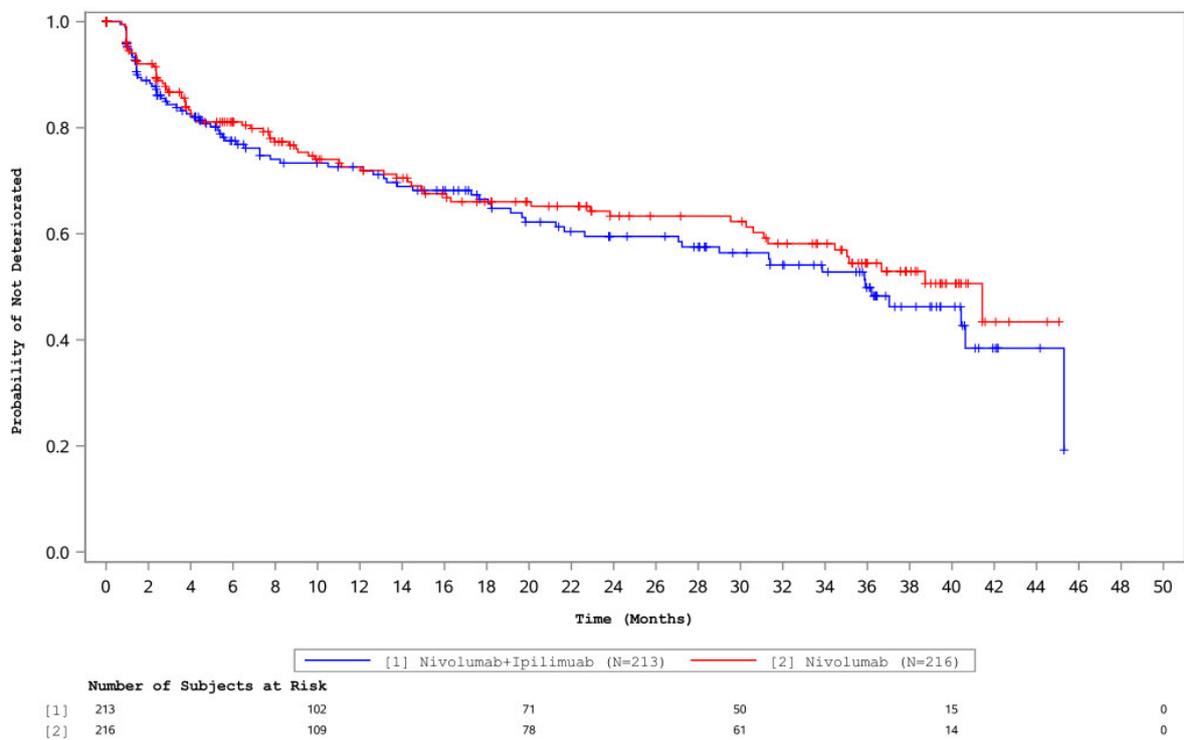


Abbildung 22: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 – EQ-5D Visueller Analogwert (EQ-5D-VAS) (MID 10 Punkte) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

4.3.1.3.1.4 Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Ergänzung der Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtpopulation

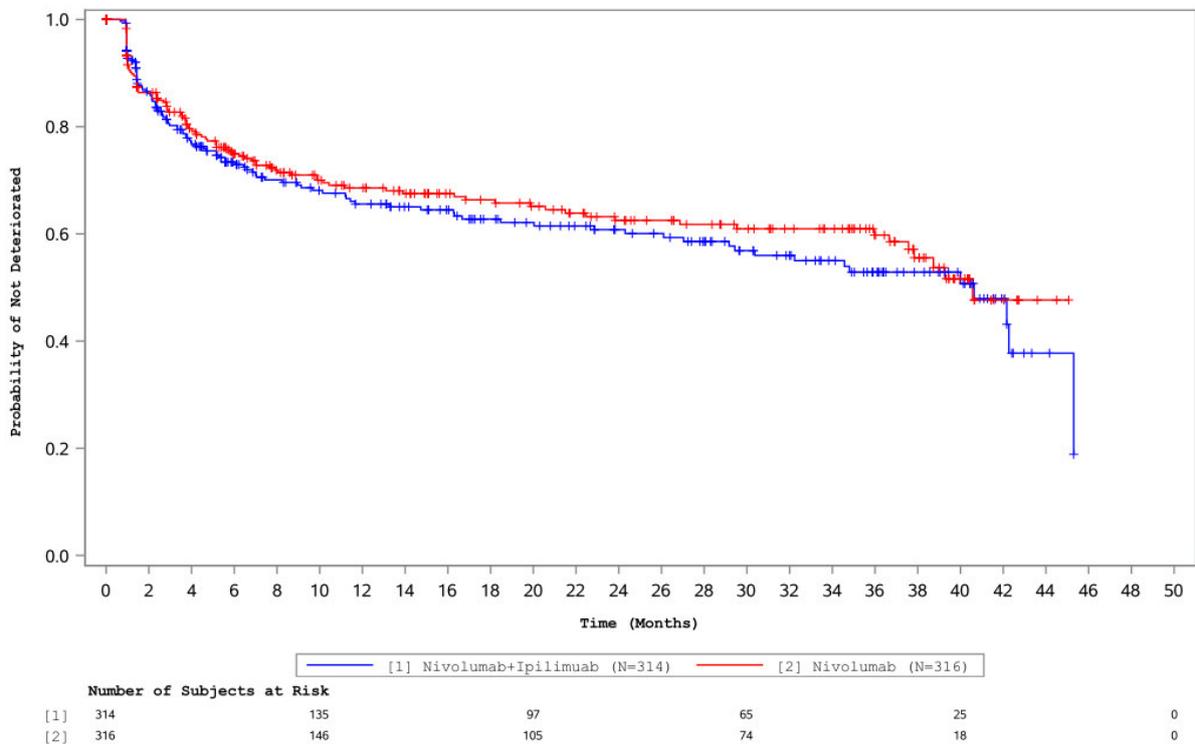


Abbildung 23: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Gesundheitlicher Status insgesamt (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

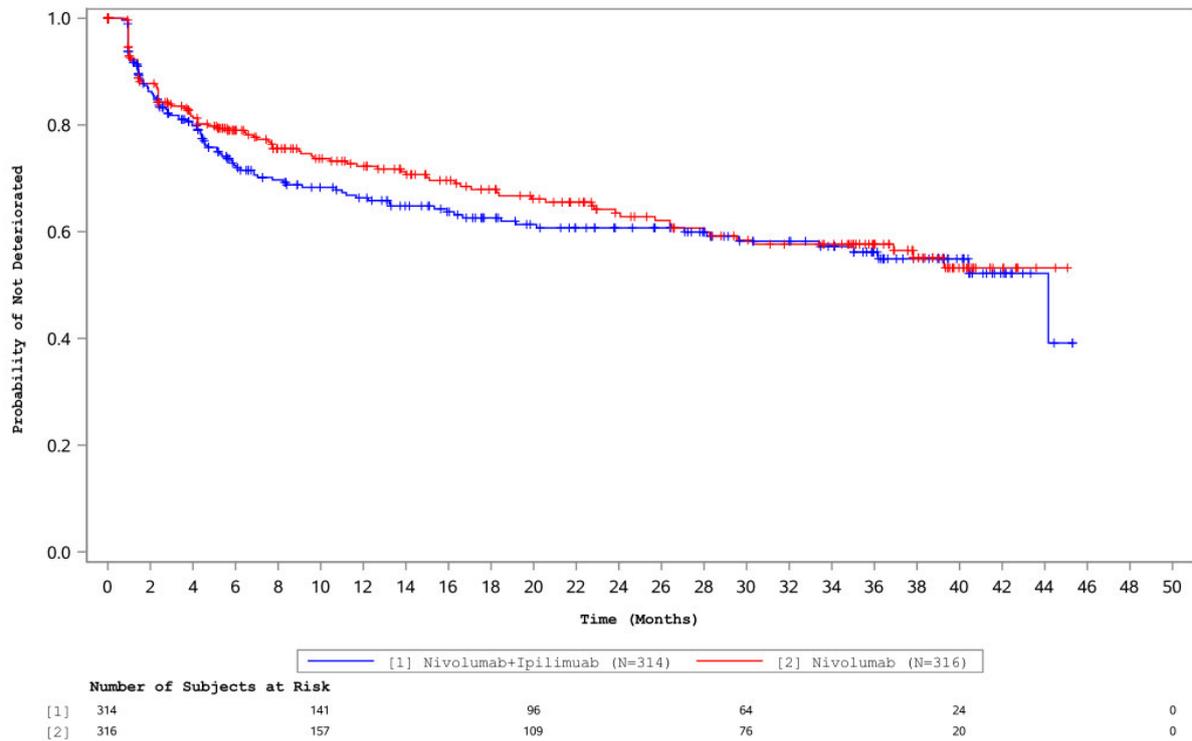


Abbildung 24: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Physikalische Funktion (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

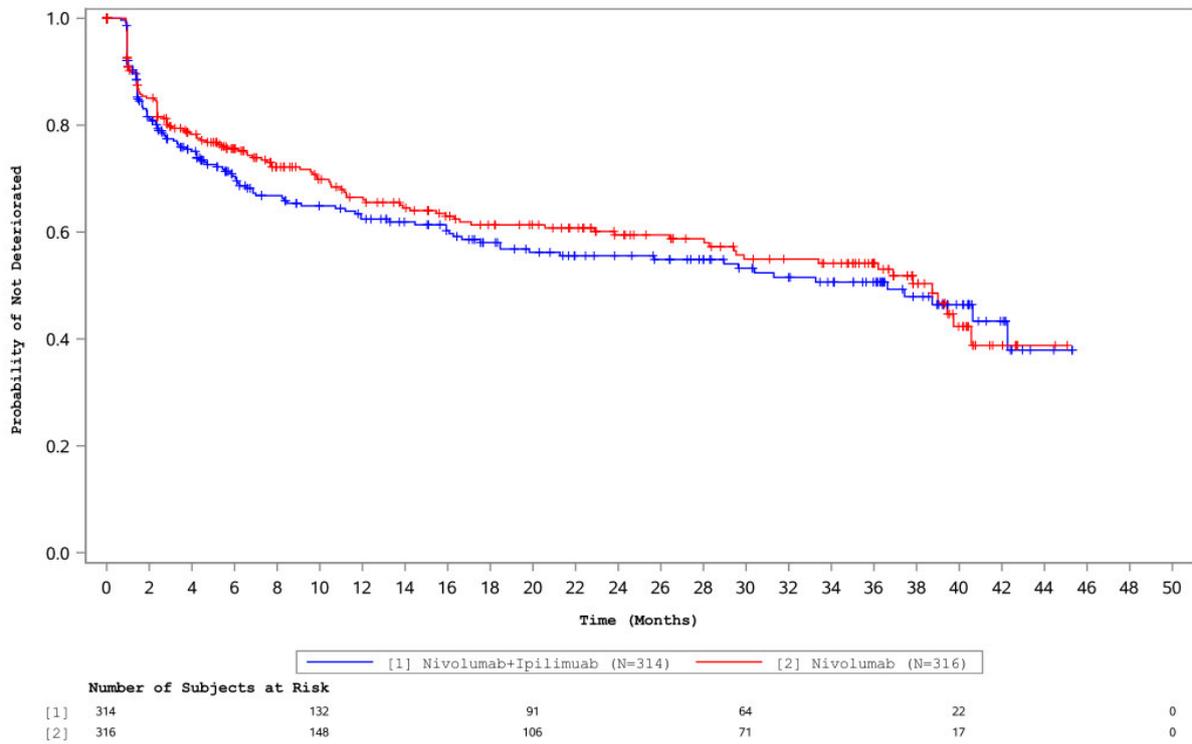


Abbildung 25: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Rollenfunktion (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

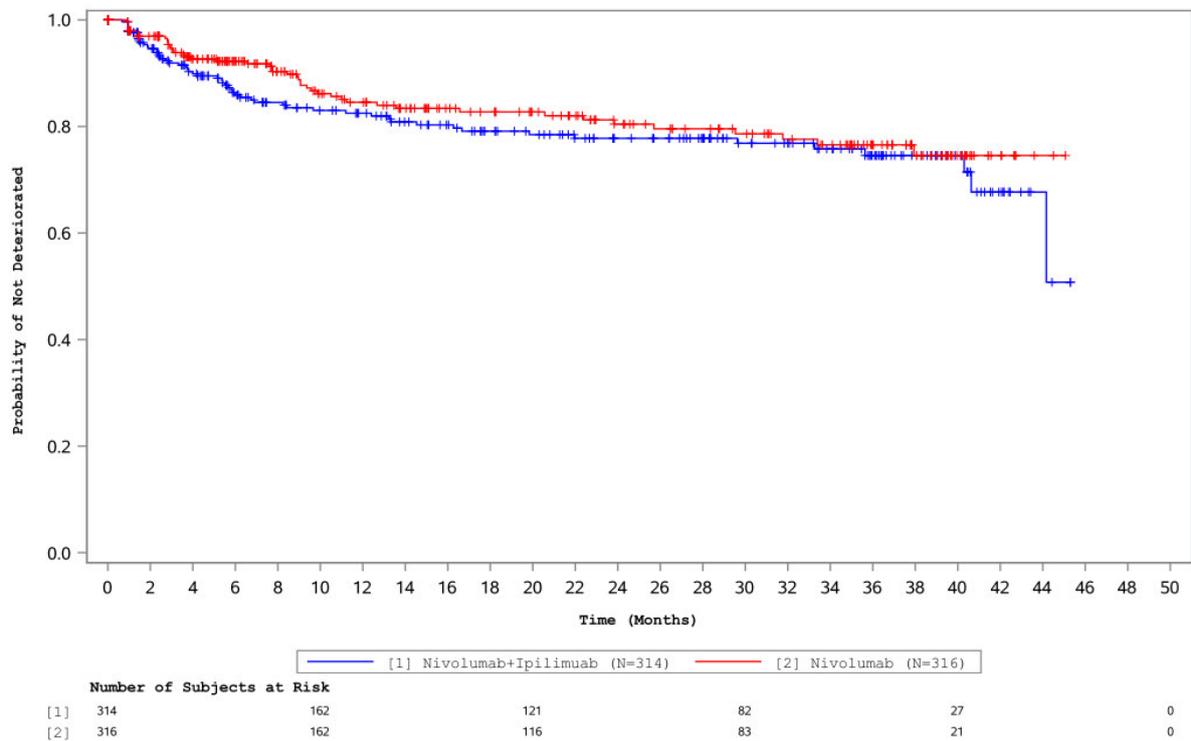


Abbildung 26: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Emotionale Funktion (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

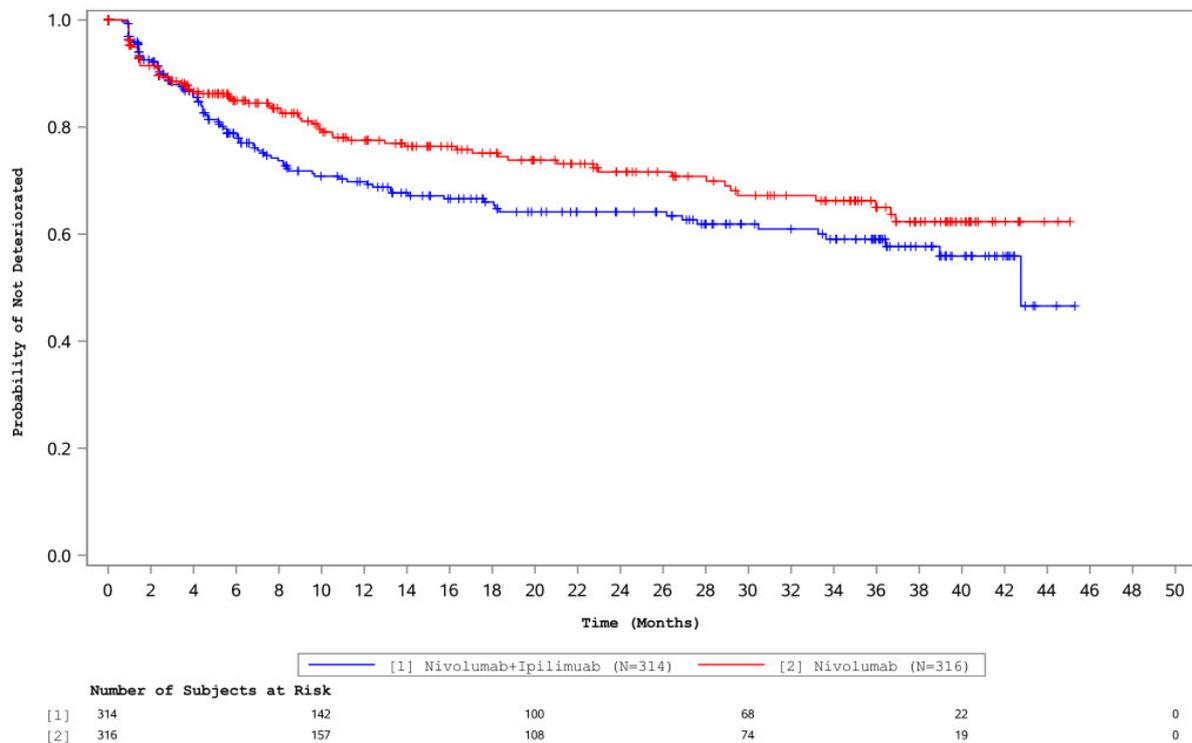


Abbildung 27: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Kognitive Funktion (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

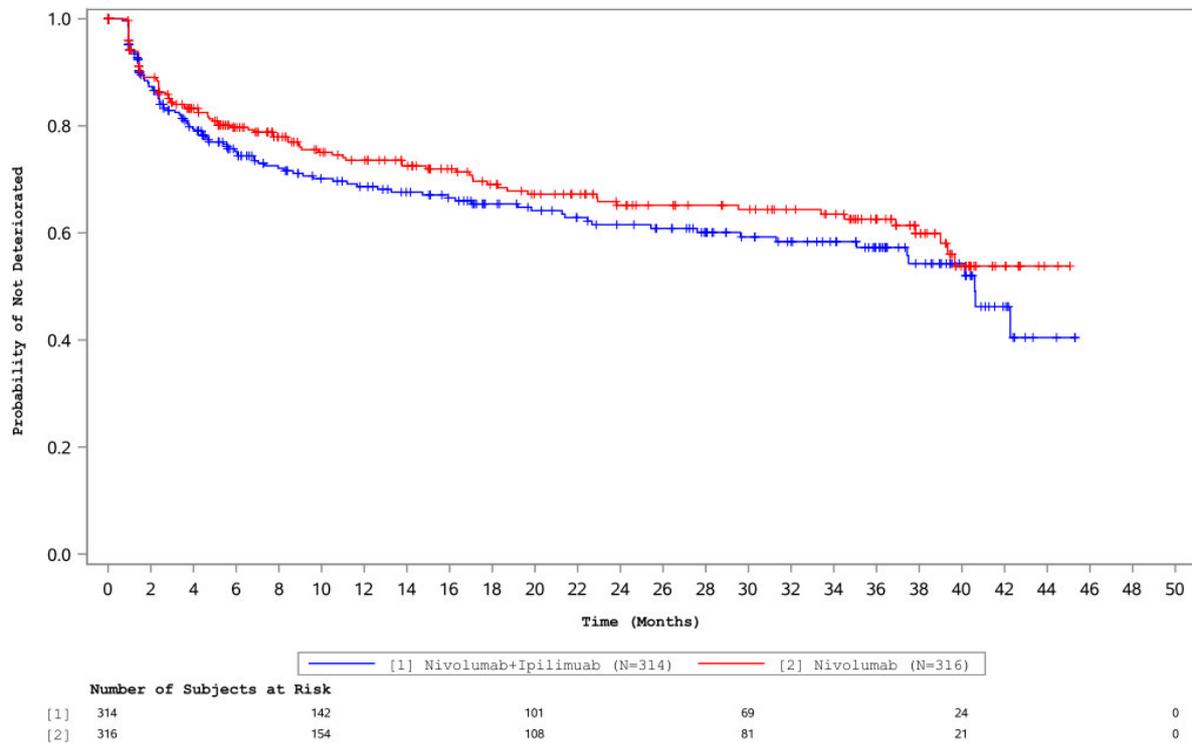


Abbildung 28: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Soziale Funktion (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

Ergänzung der Kaplan-Meier-Kurven: BRAFwt-Teilpopulation

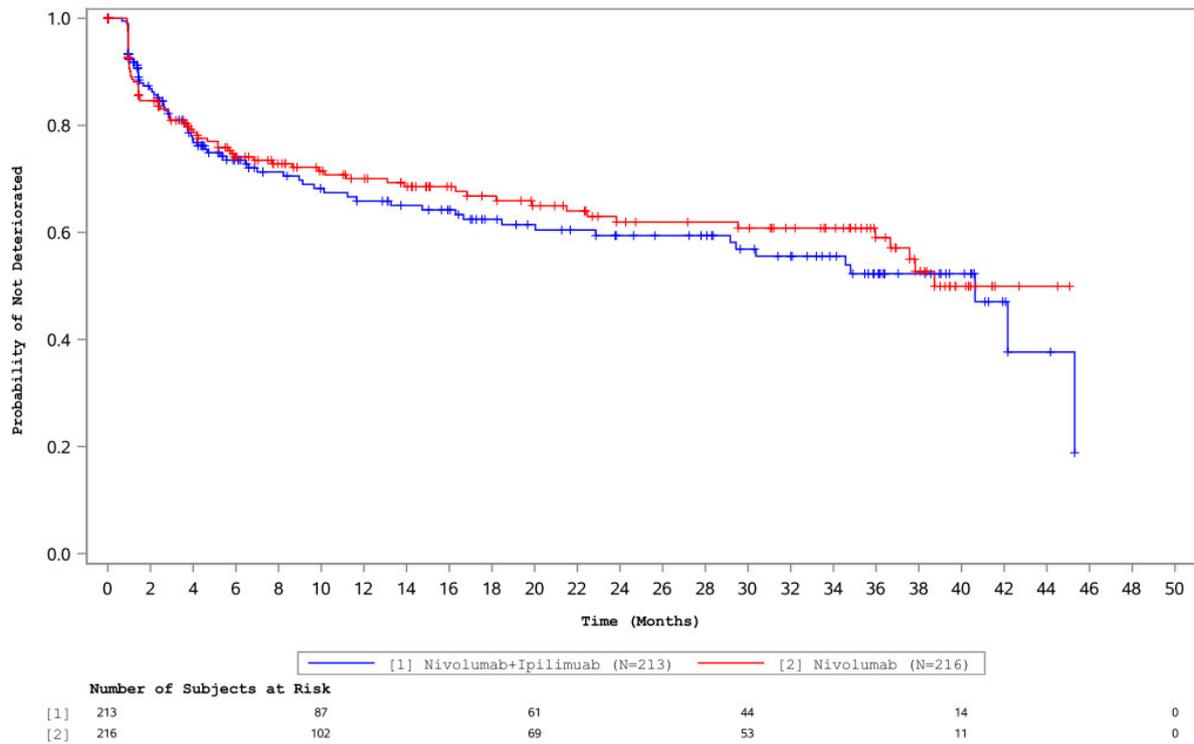


Abbildung 29: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Gesundheitlicher Status insgesamt (BRAFwt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

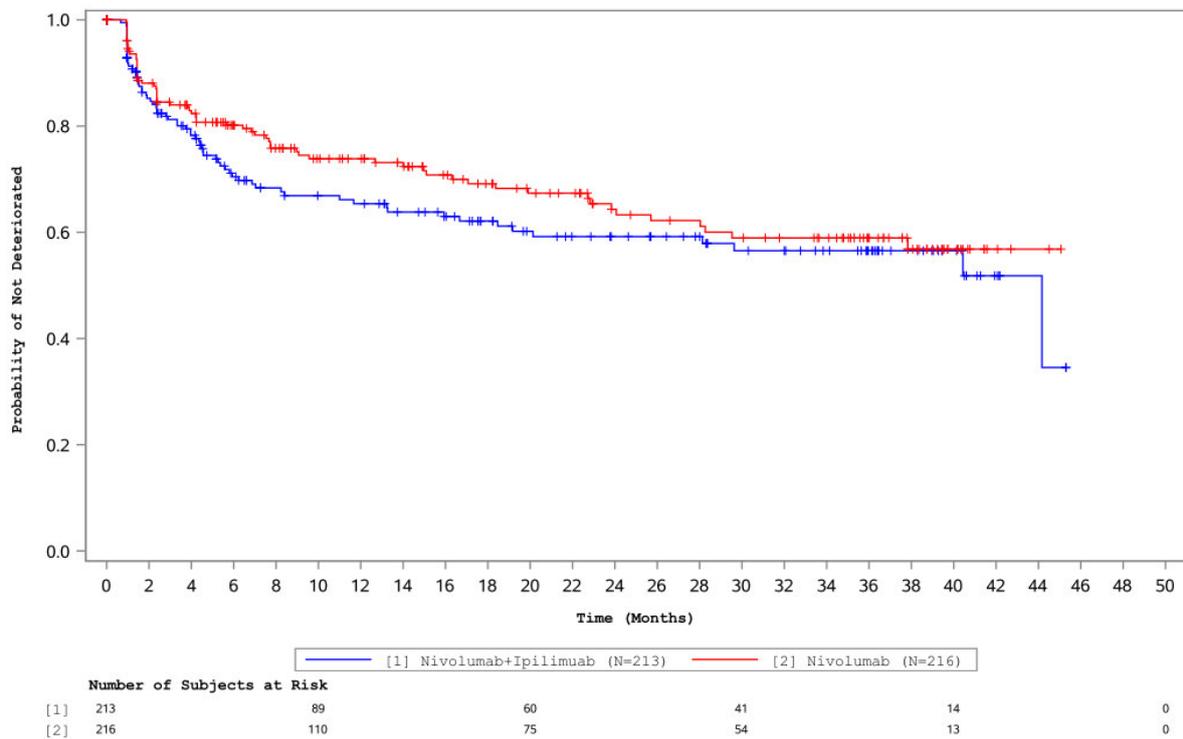


Abbildung 30: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Physikalische Funktion (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

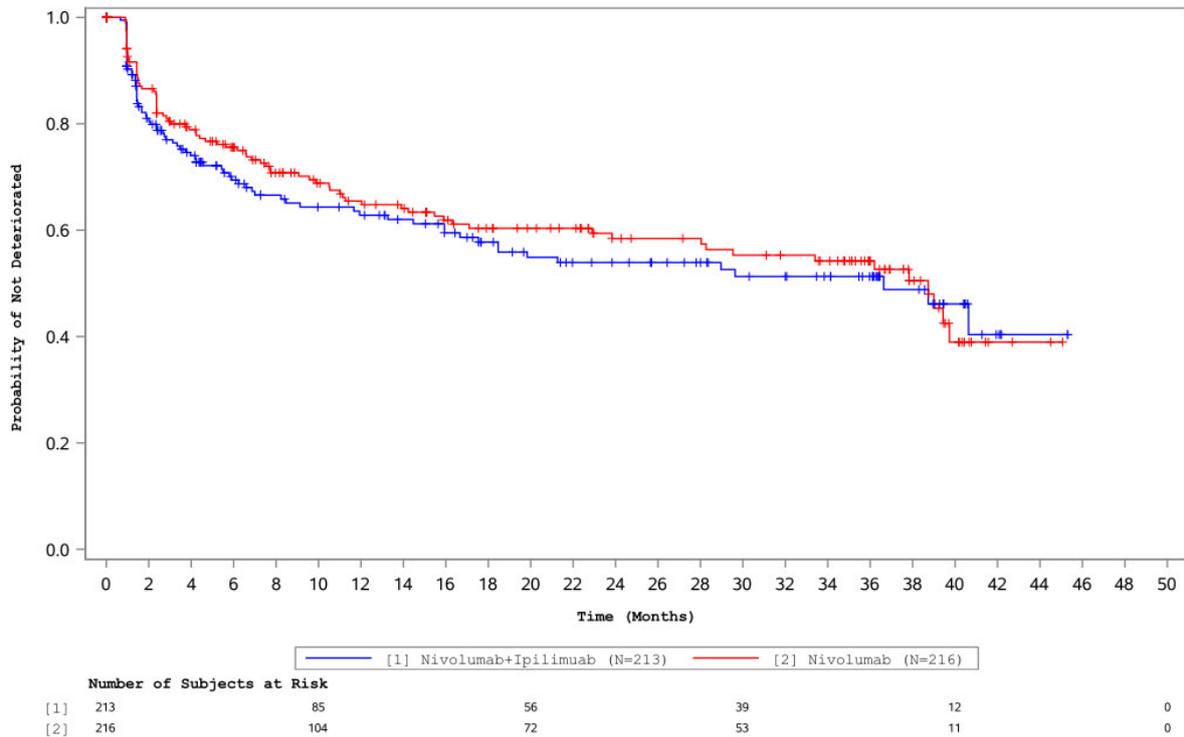


Abbildung 31: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Rollenfunktion (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

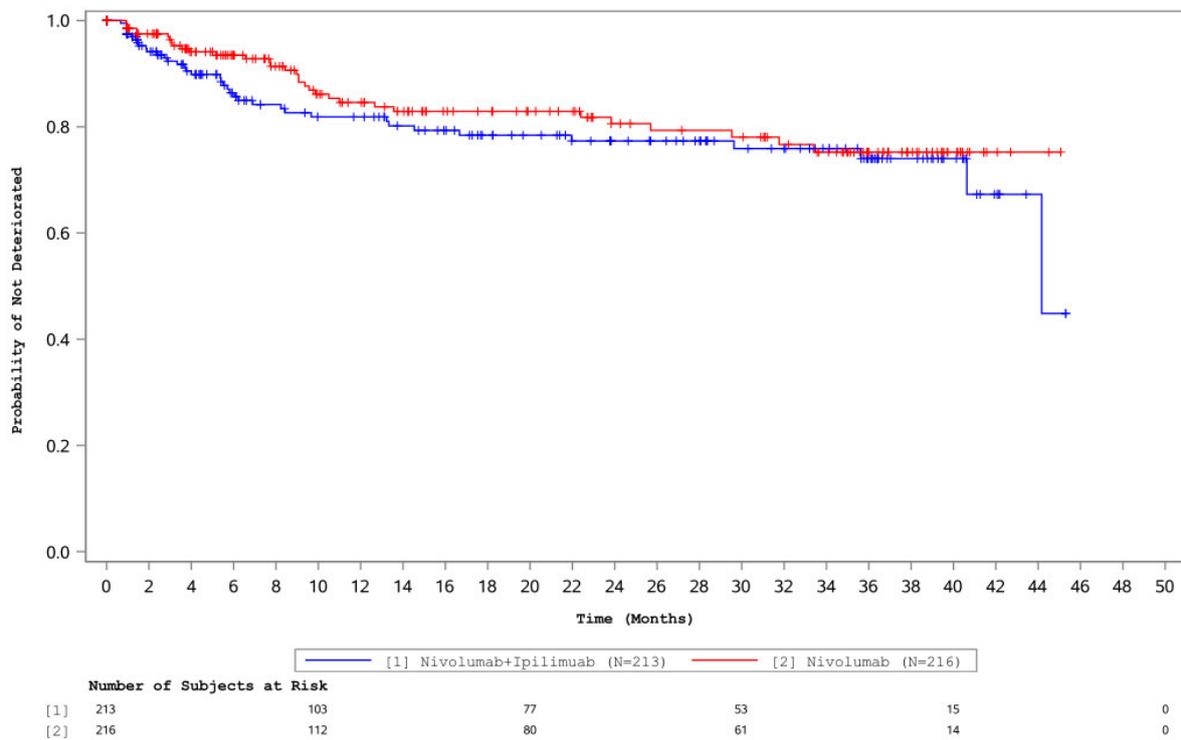


Abbildung 32: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Emotionale Funktion (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

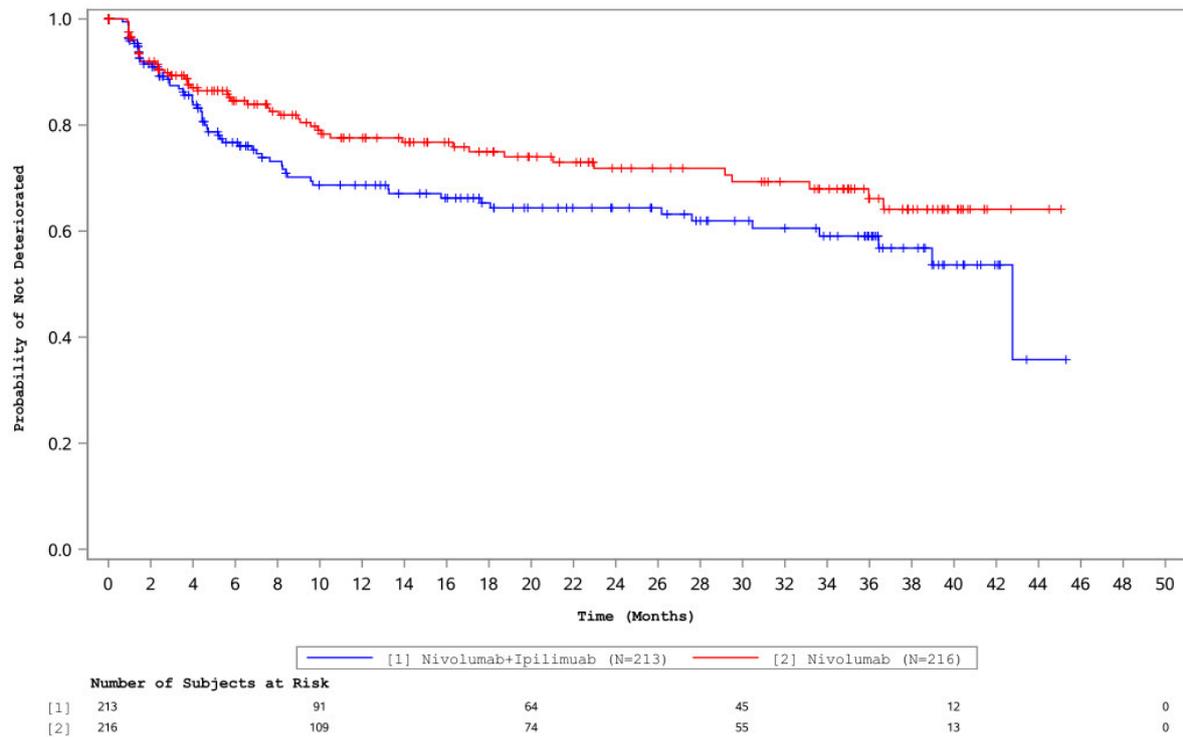


Abbildung 33: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Kognitive Funktion (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

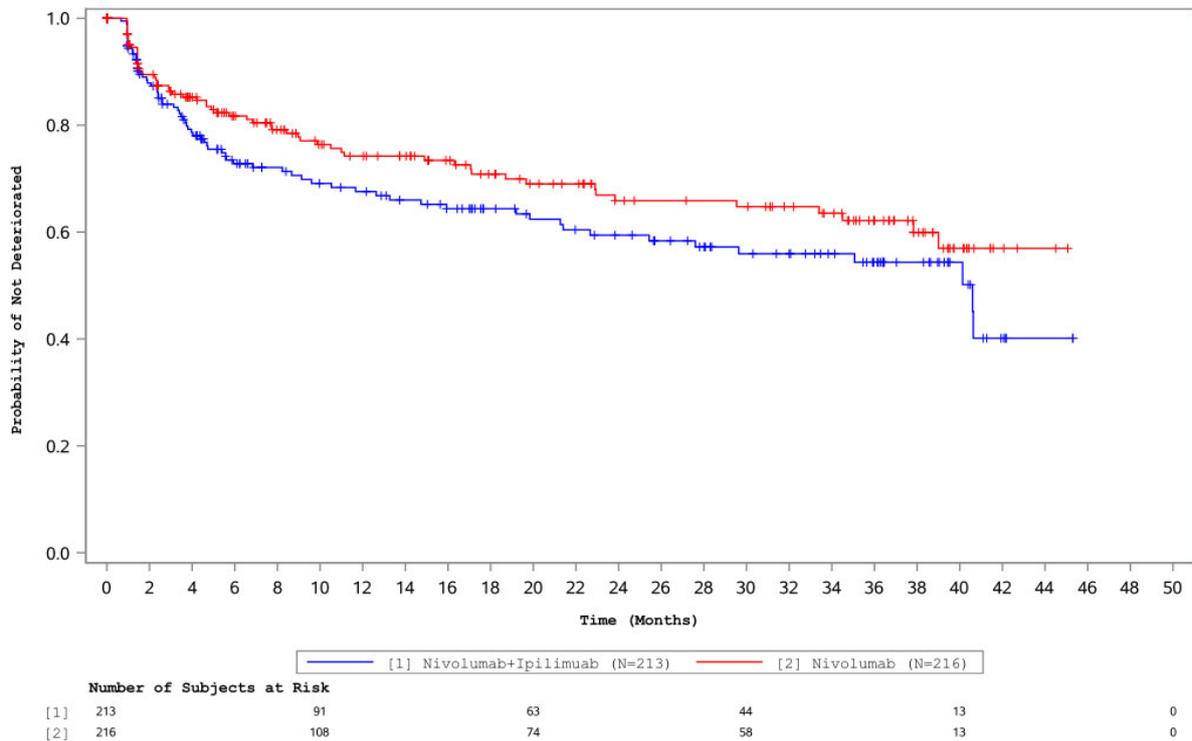


Abbildung 34: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 – Soziale Funktion (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

4.3.1.3.1.5 Endpunkte generische Lebensqualität gemäß EQ-5D

Ergänzung der Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtpopulation

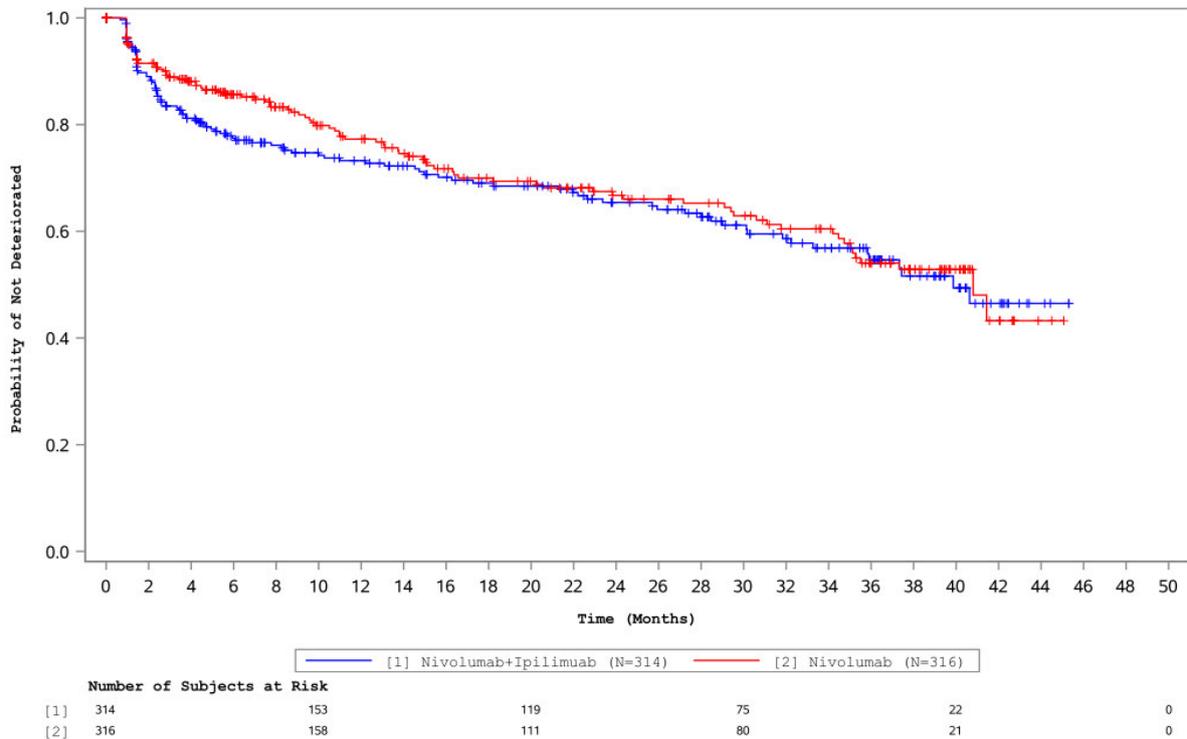


Abbildung 35: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-067 – EQ-5D-Index-Werts (utility score) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

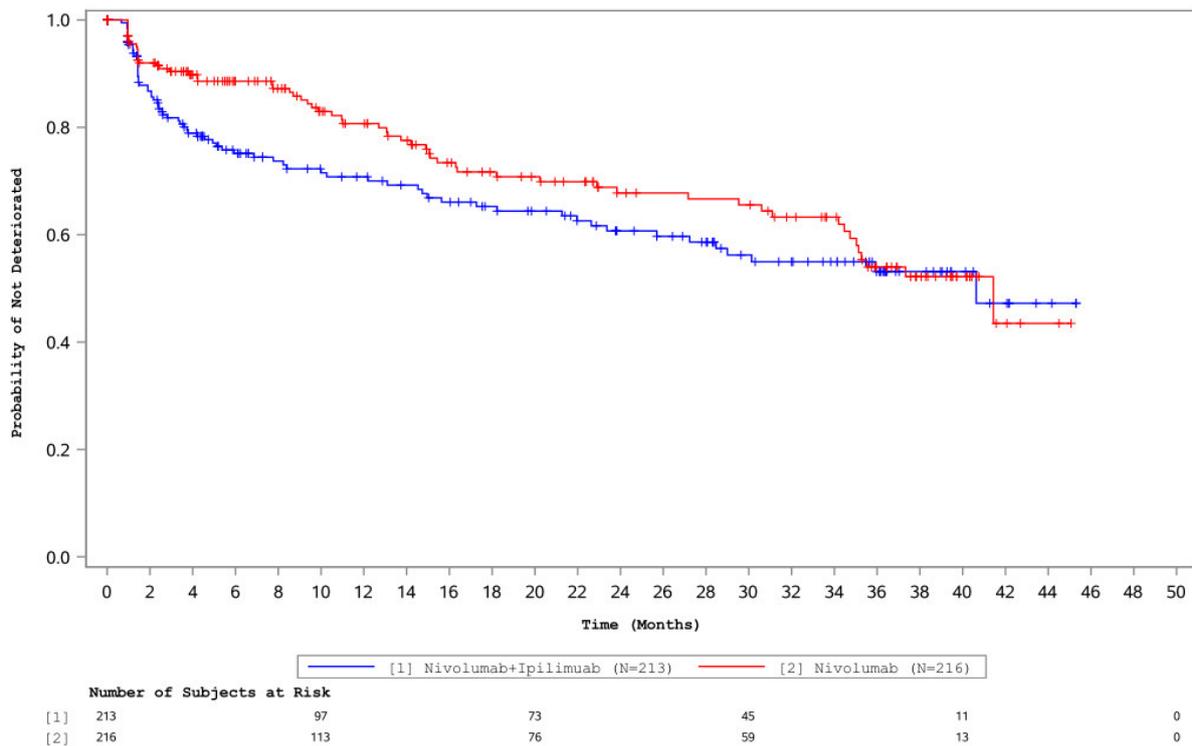
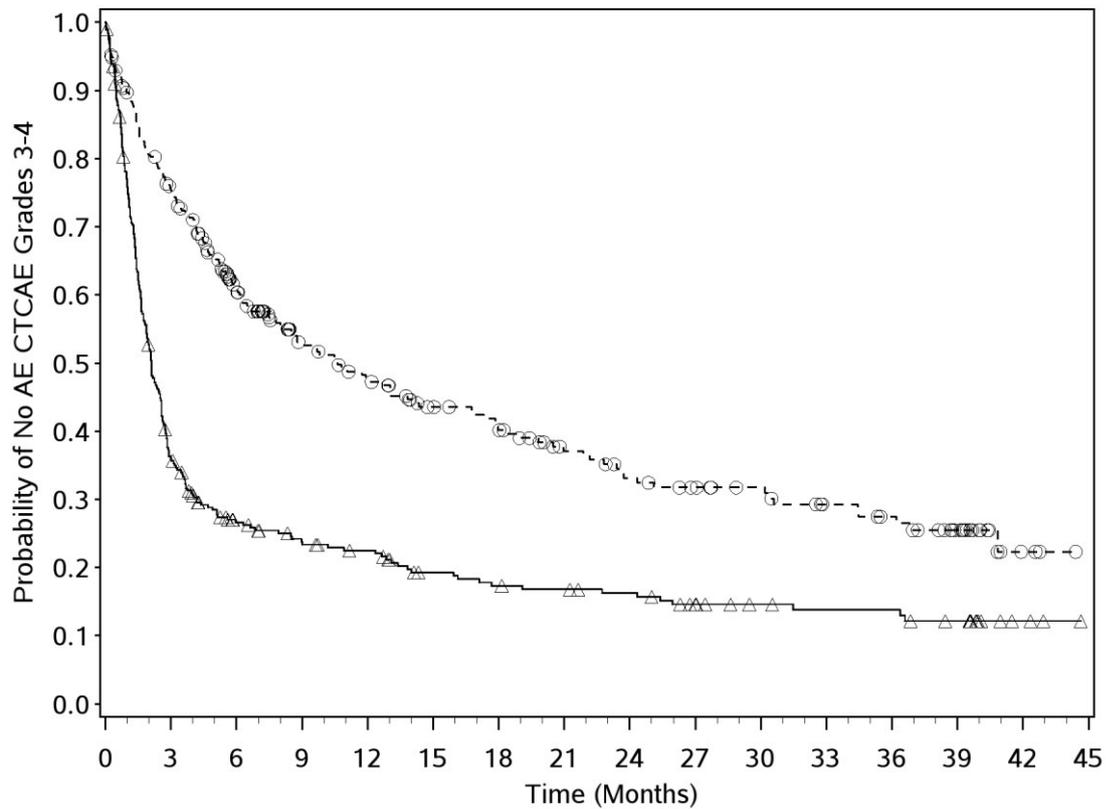


Abbildung 36: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der bestätigten Verschlechterung der generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-067 – EQ-5D-Index-Werts (utility score) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

313 109 68 57 51 39 35 33 30 24 19 17 17 13 3 0

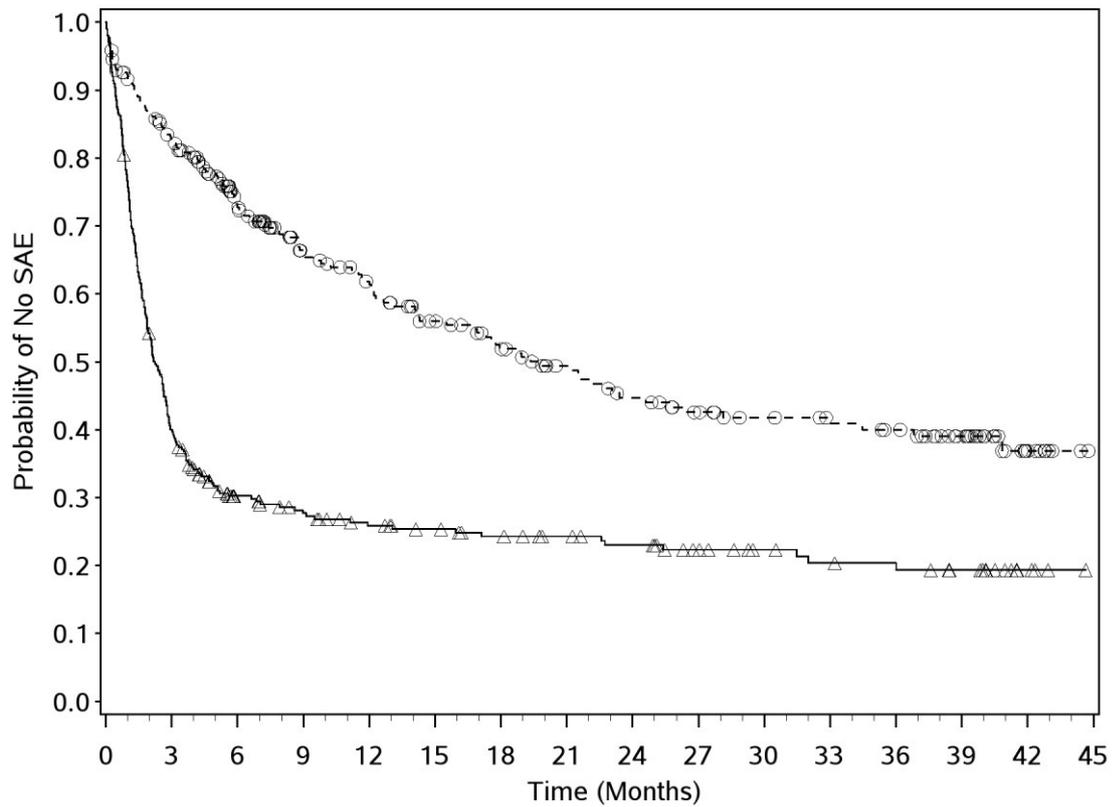
Nivolumab

313 228 156 113 94 79 71 57 49 44 39 32 28 19 3 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 253/313), median and 95% CI : 2.10 (1.81, 2.53)

--○-- Nivolumab (events : 182/313), median and 95% CI : 10.61 (7.82, 14.36)

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

313 124 74 63 54 49 44 40 36 29 24 21 20 16 4 0

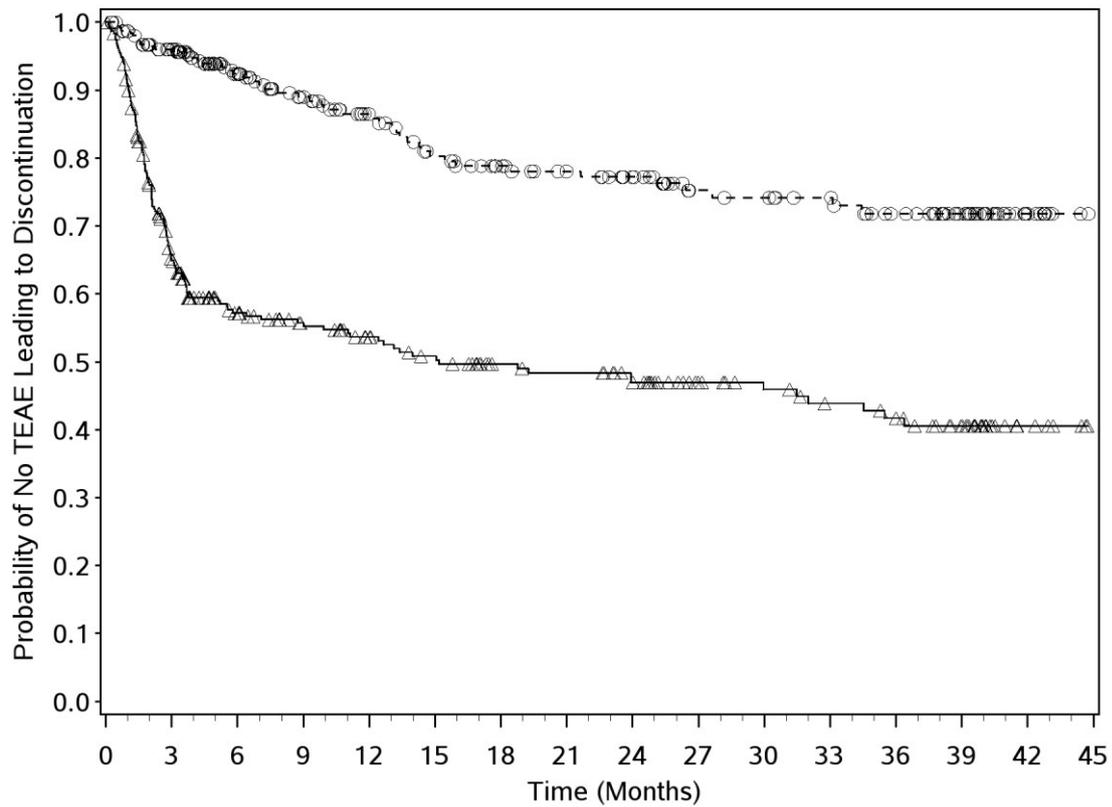
Nivolumab

313 249 181 135 117 100 88 74 65 57 50 46 43 31 9 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 235/313), median and 95% CI : 2.23 (1.87, 2.73)

--○-- Nivolumab (events : 141/313), median and 95% CI : 19.81 (14.26, 26.41)

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamt-population) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

313 176 125 110 97 88 76 73 66 52 46 41 38 29 6 0

Nivolumab

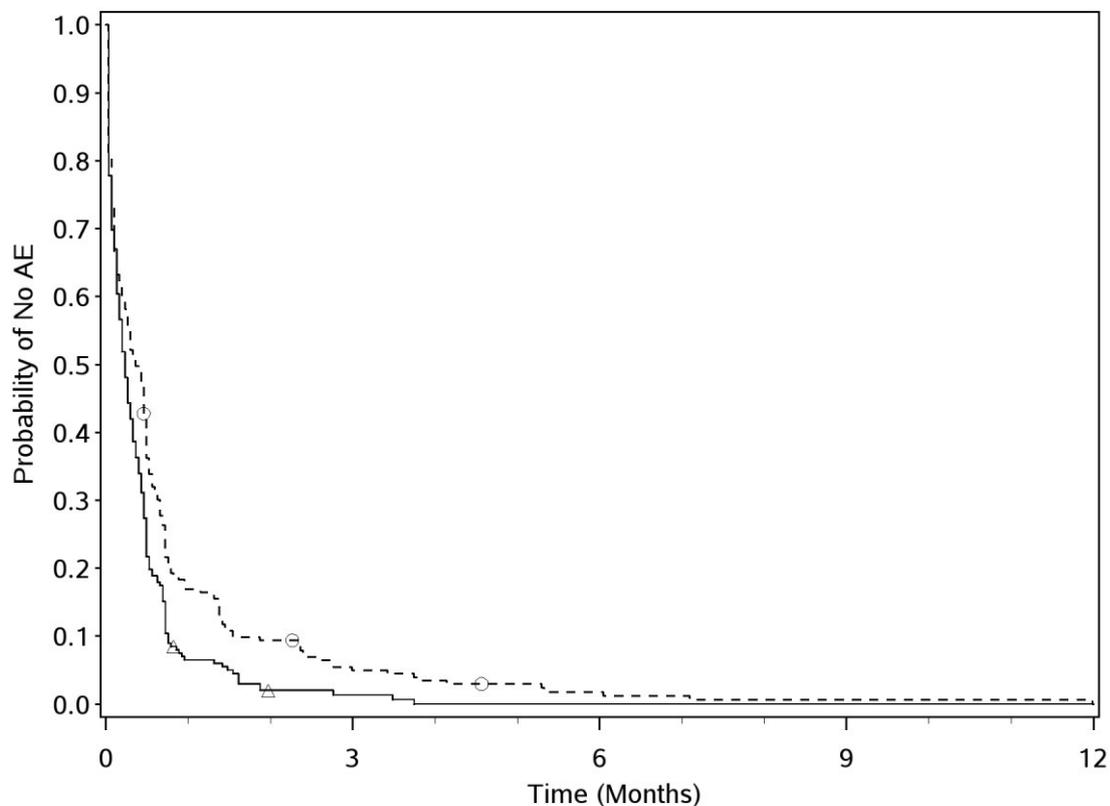
313 262 180 147 128 113 102 94 86 70 68 64 55 40 10 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 147/313), median and 95% CI : 15.18 (8.74, 34.53)

--○-- Nivolumab (events : 48/313), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamt-population) (36-Monats-Datenschnitt)

Ergänzung der Kaplan-Meier-Kurven: BRAFwt-Teilpopulation, UE ohne Progress der Grunderkrankung



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

212 2 0 0 0

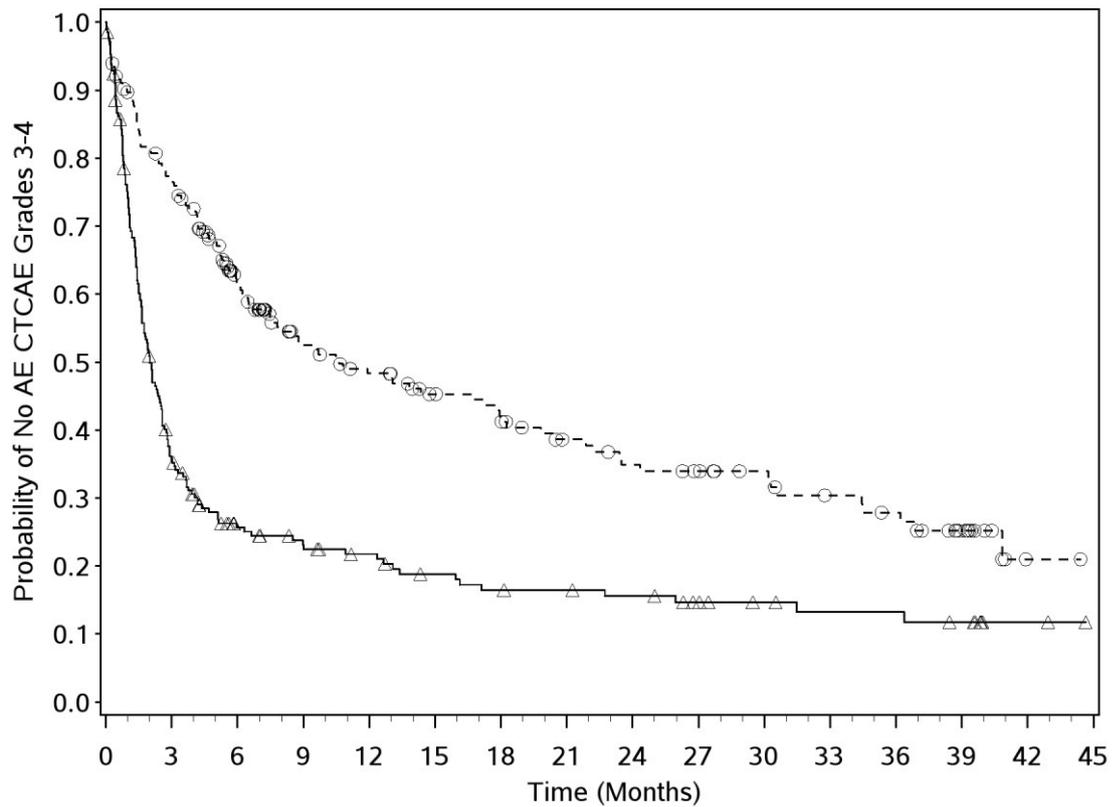
Nivolumab

215 10 3 1 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 210/212), median and 95% CI : 0.23 (0.16, 0.30)

--○-- Nivolumab (events : 212/215), median and 95% CI : 0.36 (0.26, 0.46)

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Jegliches UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFwt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

212 72 42 35 30 24 21 20 18 14 11 9 9 7 2 0

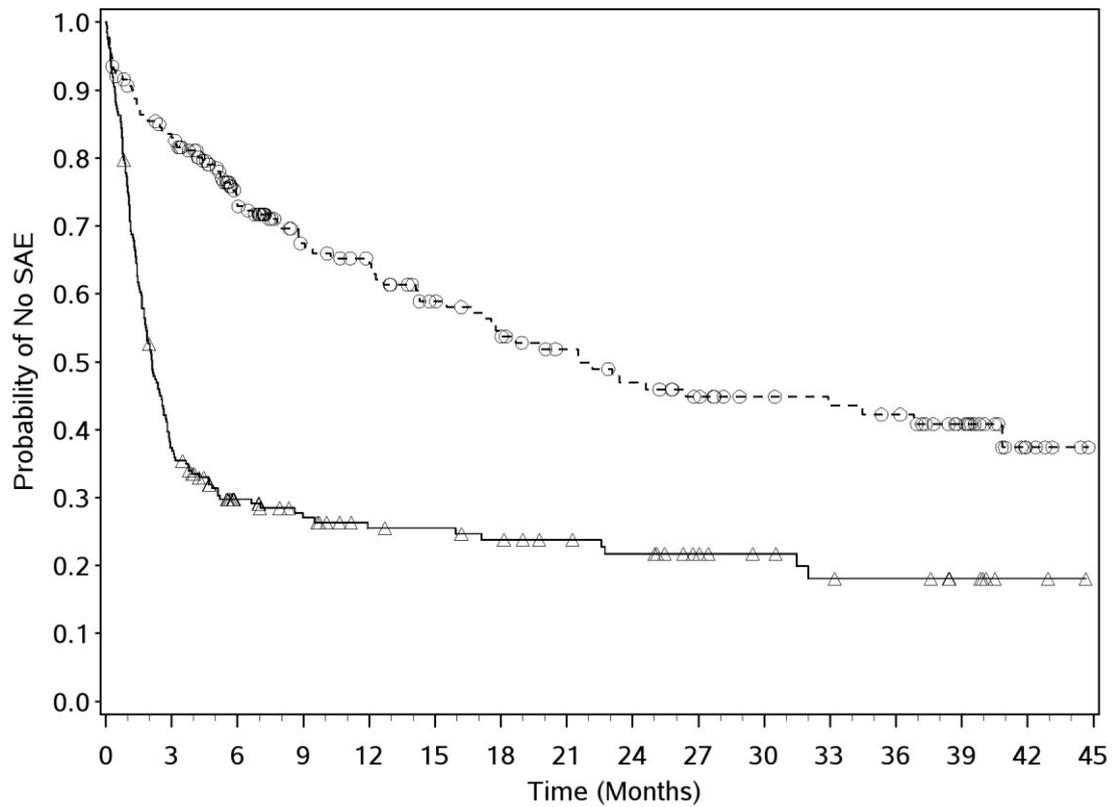
Nivolumab

215 161 108 77 67 57 51 42 37 34 29 24 21 13 1 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 169/212), median and 95% CI : 2.00 (1.64, 2.53)

--○-- Nivolumab (events : 125/215), median and 95% CI : 10.61 (7.43, 17.94)

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

212 78 47 38 31 30 27 24 21 16 13 10 9 6 2 0

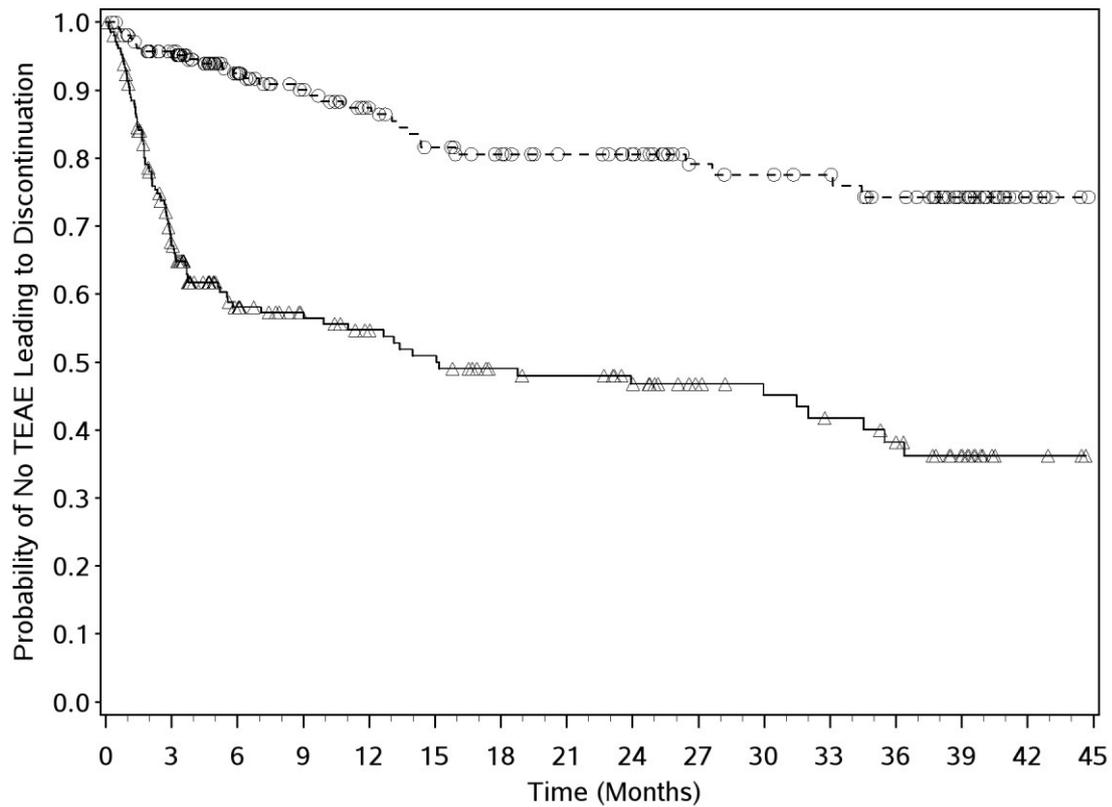
Nivolumab

215 173 123 92 83 70 62 53 47 41 35 33 31 21 5 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 159/212), median and 95% CI : 2.10 (1.74, 2.60)

--○-- Nivolumab (events : 93/215), median and 95% CI : 21.52 (16.76, 36.83)

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

212 120 78 67 59 54 46 44 39 31 27 24 21 13 3 0

Nivolumab

215 181 125 105 92 83 76 70 65 52 50 48 42 28 6 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 97/212), median and 95% CI : 15.05 (7.06, 34.53)

--○-- Nivolumab (events : 31/215), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

Ergänzung der Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtpopulation, alle erfassten UE (inkl. Progress)

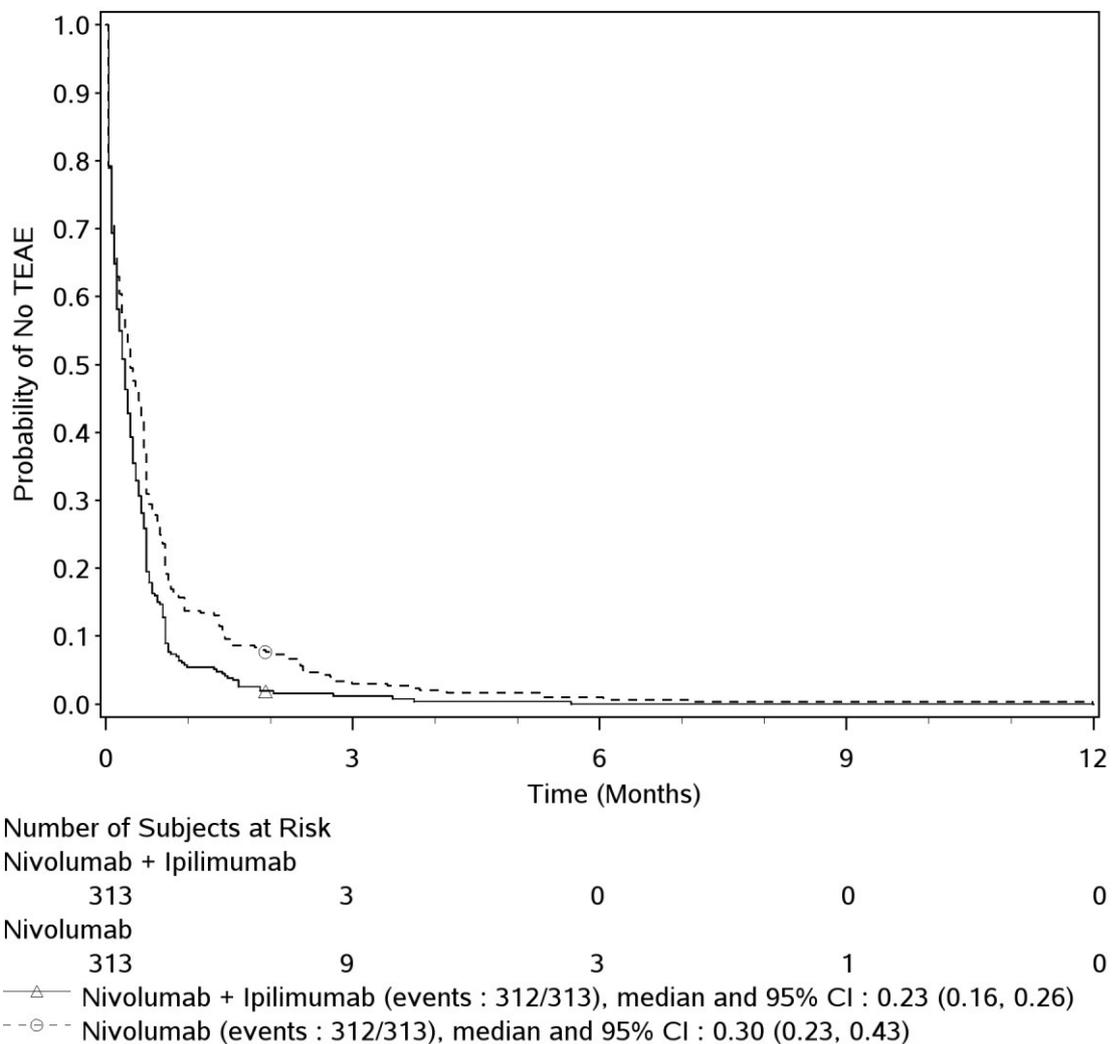
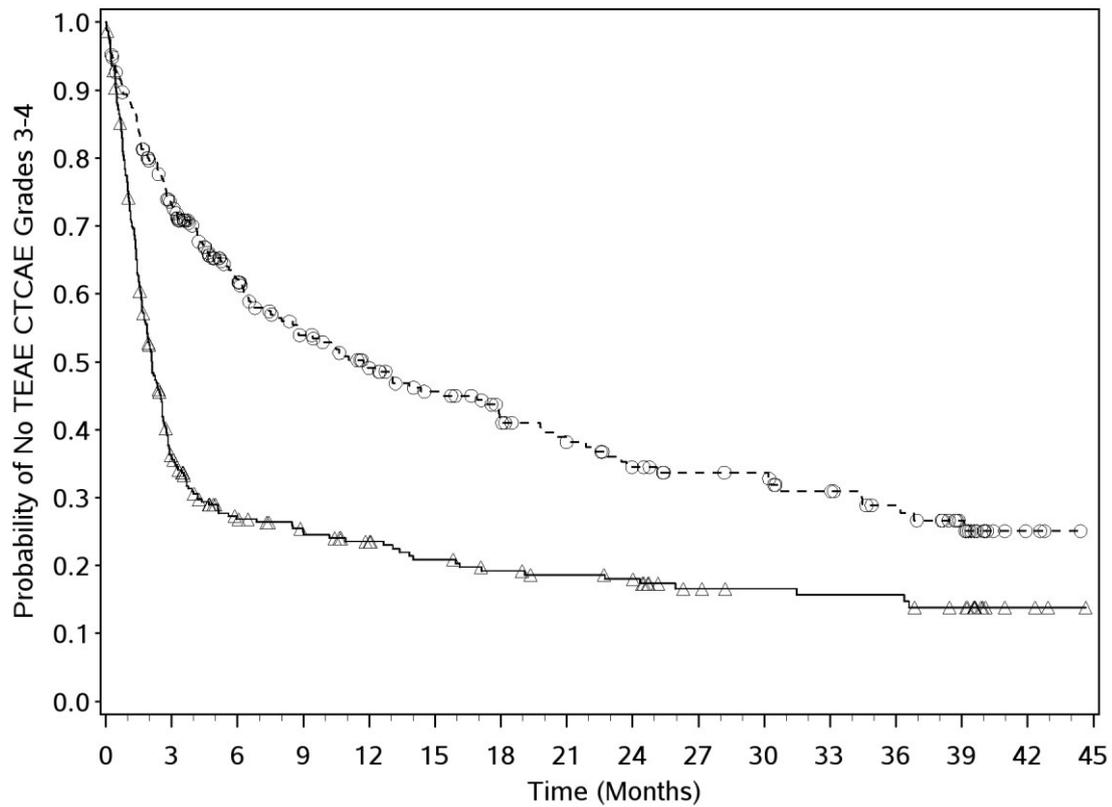


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Jegliches UE (alle erfassten UE inkl. Progress) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

313 99 62 53 46 39 34 31 29 20 18 17 17 13 3 0

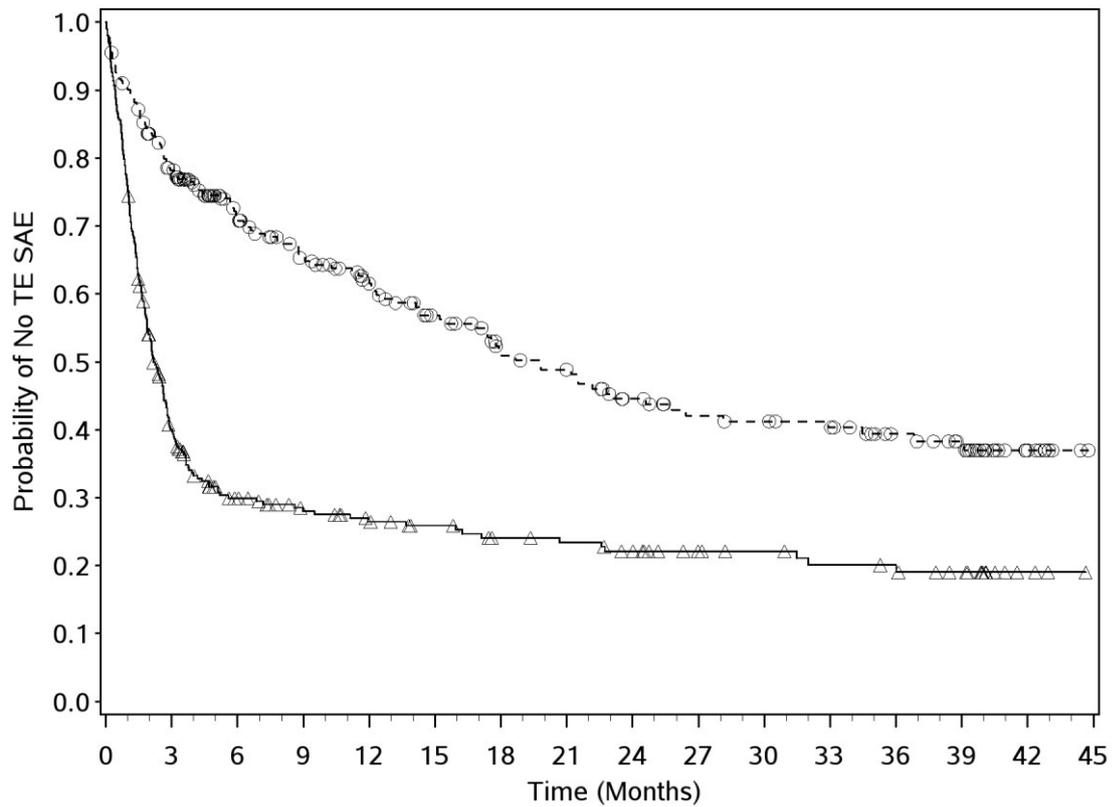
Nivolumab

313 214 139 105 87 75 61 53 45 39 38 32 26 17 3 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 238/313), median and 95% CI : 2.10 (1.81, 2.53)

--○-- Nivolumab (events : 167/313), median and 95% CI : 11.73 (8.02, 17.84)

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – UE Grad 3–4 (alle erfassten UE inkl. Progress) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

313 112 68 56 49 44 38 36 32 25 23 20 19 15 3 0

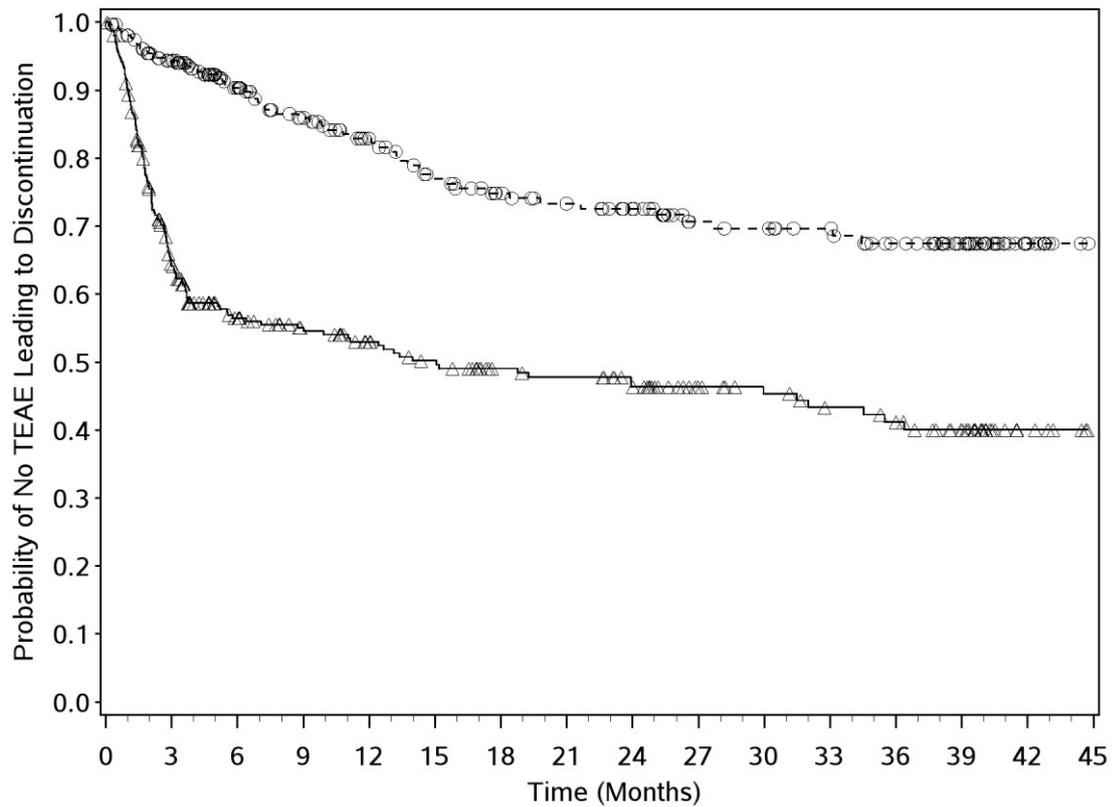
Nivolumab

313 230 154 126 108 92 74 69 58 50 48 45 36 29 9 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 226/313), median and 95% CI : 2.17 (1.87, 2.63)

--○-- Nivolumab (events : 137/313), median and 95% CI : 19.78 (15.21, 26.41)

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Schwerwiegende UE (alle erfassten UE inkl. Progress) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

313 175 125 110 97 88 76 73 66 52 46 41 38 29 6 0

Nivolumab

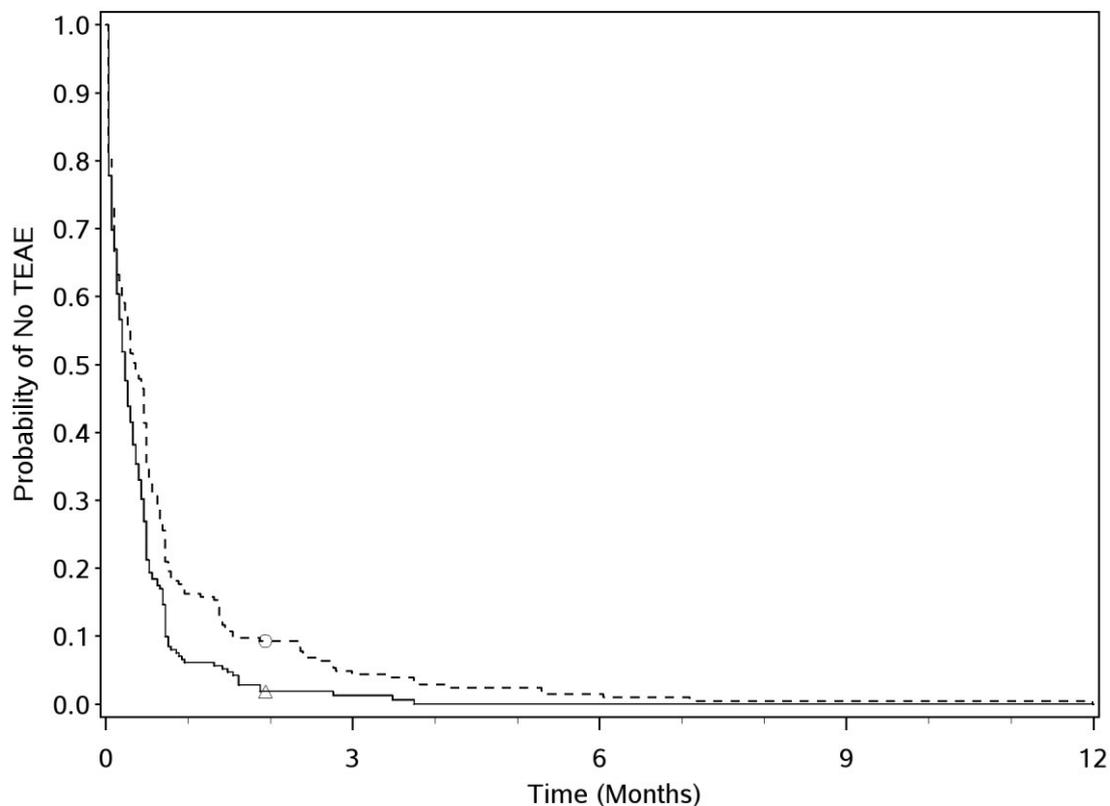
313 261 180 147 128 113 101 94 86 70 68 64 55 40 10 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 150/313), median and 95% CI : 15.05 (6.41, 34.53)

--○-- Nivolumab (events : 59/313), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Therapieabbruch wegen UE (alle erfassten UE inkl. Progress) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

Ergänzung der Kaplan-Meier-Kurven: BRAFwt-Teilpopulation, alle erfassten UE (inkl. Progress)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

212 2 0 0 0

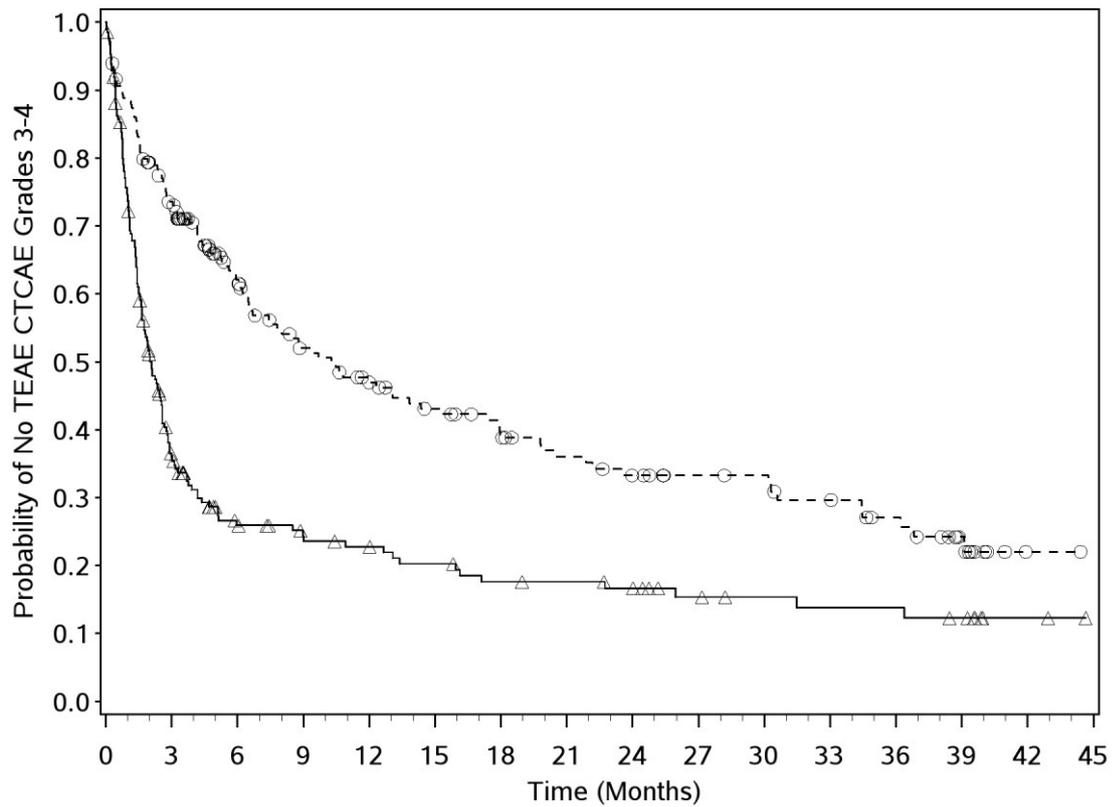
Nivolumab

215 9 3 1 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 211/212), median and 95% CI : 0.23 (0.16, 0.30)

--○-- Nivolumab (events : 214/215), median and 95% CI : 0.36 (0.26, 0.46)

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Jegliches UE (alle erfassten UE inkl. Progress) (BRAFwt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

212 64 37 31 28 24 20 19 17 12 10 9 9 7 2 0

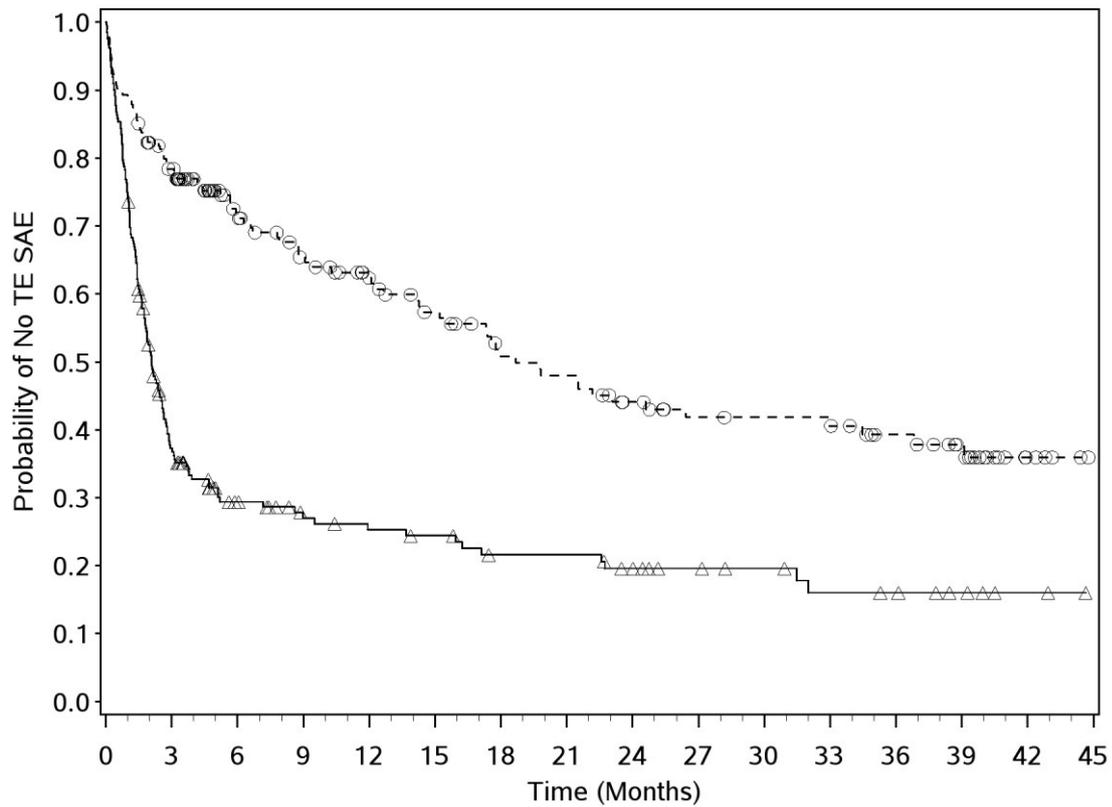
Nivolumab

215 150 97 73 62 54 45 39 34 29 28 24 19 11 1 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 159/212), median and 95% CI : 2.07 (1.64, 2.56)

--○-- Nivolumab (events : 122/215), median and 95% CI : 10.28 (6.70, 15.21)

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – UE Grad 3–4 (alle erfassten UE inkl. Progress) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

212 70 41 32 29 27 22 22 18 14 12 9 8 5 2 0

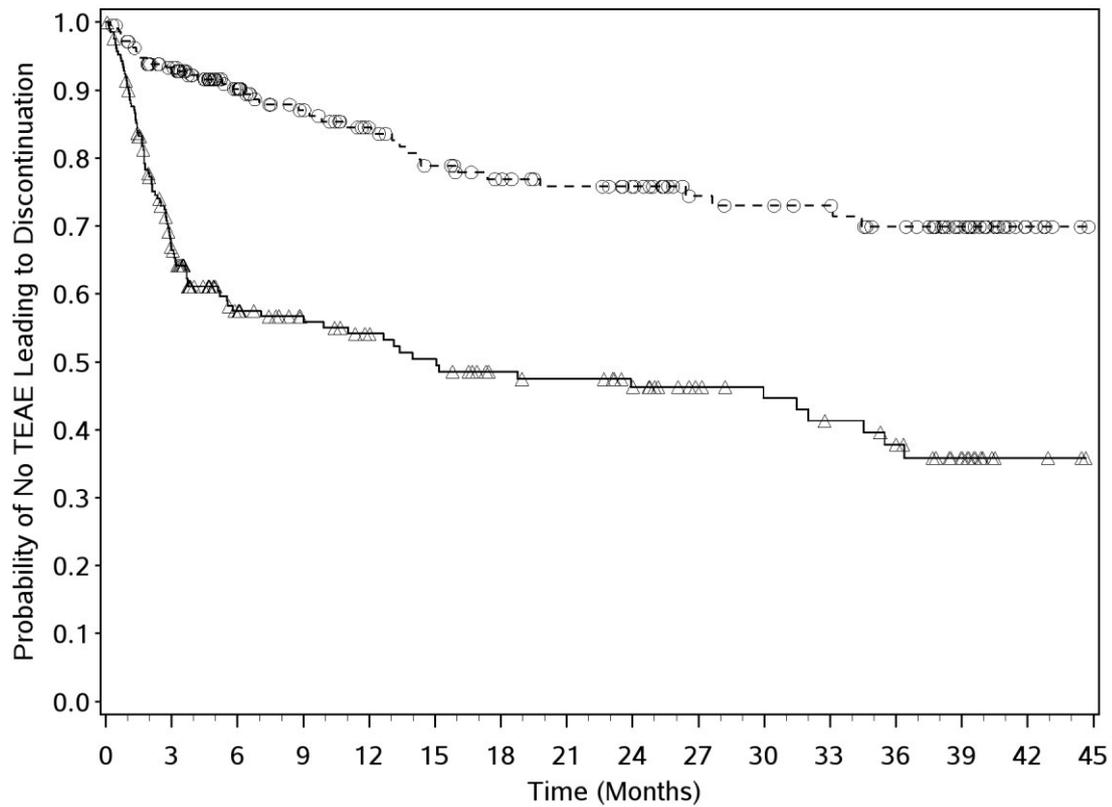
Nivolumab

215 160 104 88 76 66 53 50 42 35 34 33 27 20 5 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 155/212), median and 95% CI : 2.07 (1.74, 2.56)

--○-- Nivolumab (events : 96/215), median and 95% CI : 18.66 (14.29, 32.92)

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Schwerwiegende UE (alle erfassten UE inkl. Progress) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

212 120 78 67 59 54 46 44 39 31 27 24 21 13 3 0

Nivolumab

215 180 125 105 92 83 75 70 65 52 50 48 42 28 6 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 99/212), median and 95% CI : 15.05 (5.78, 34.53)

--○-- Nivolumab (events : 39/215), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)

Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Therapieabbruch wegen UE (alle erfassten UE inkl. Progress) (BRAFwt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

Ergänzung der Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtpopulation, Arzneimittelnebenwirkungen (NW)

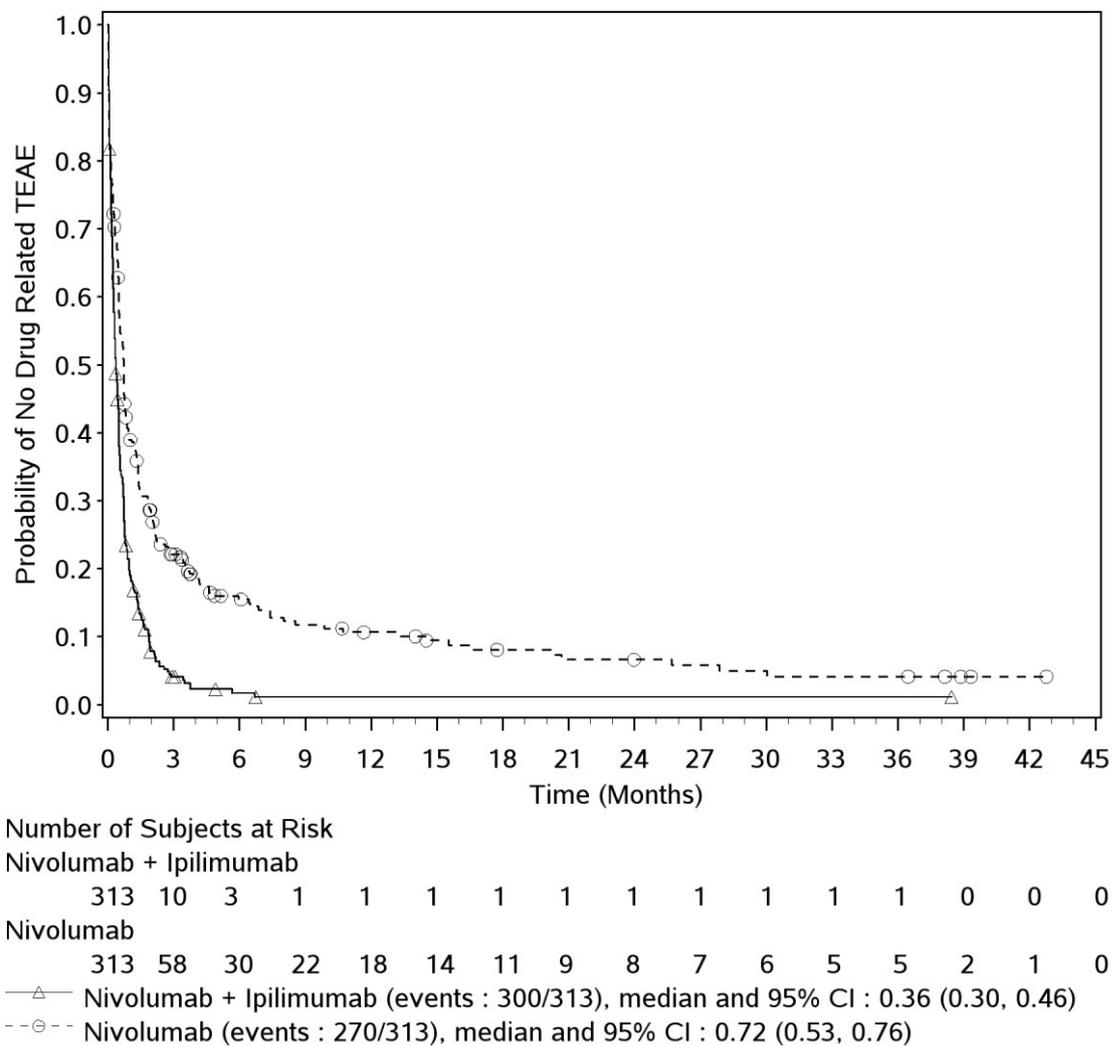
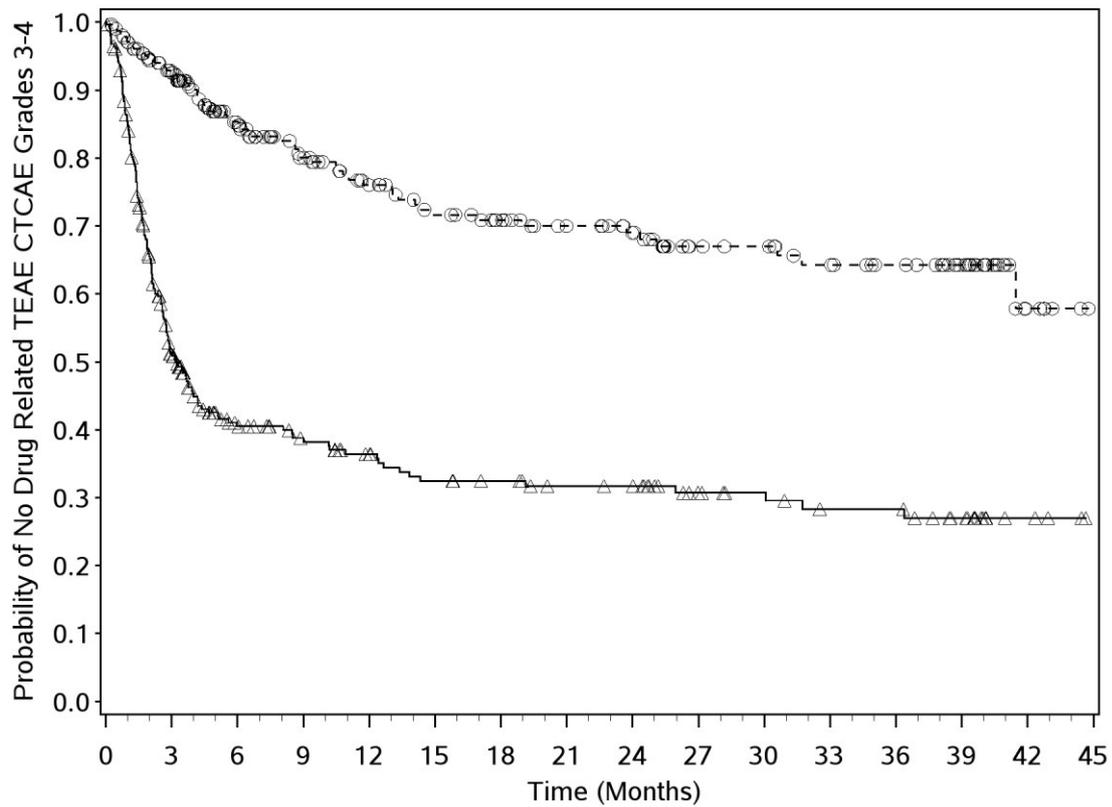


Abbildung 53: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Jegliche NW (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

313 131 77 66 57 49 46 41 40 29 26 22 22 16 4 0

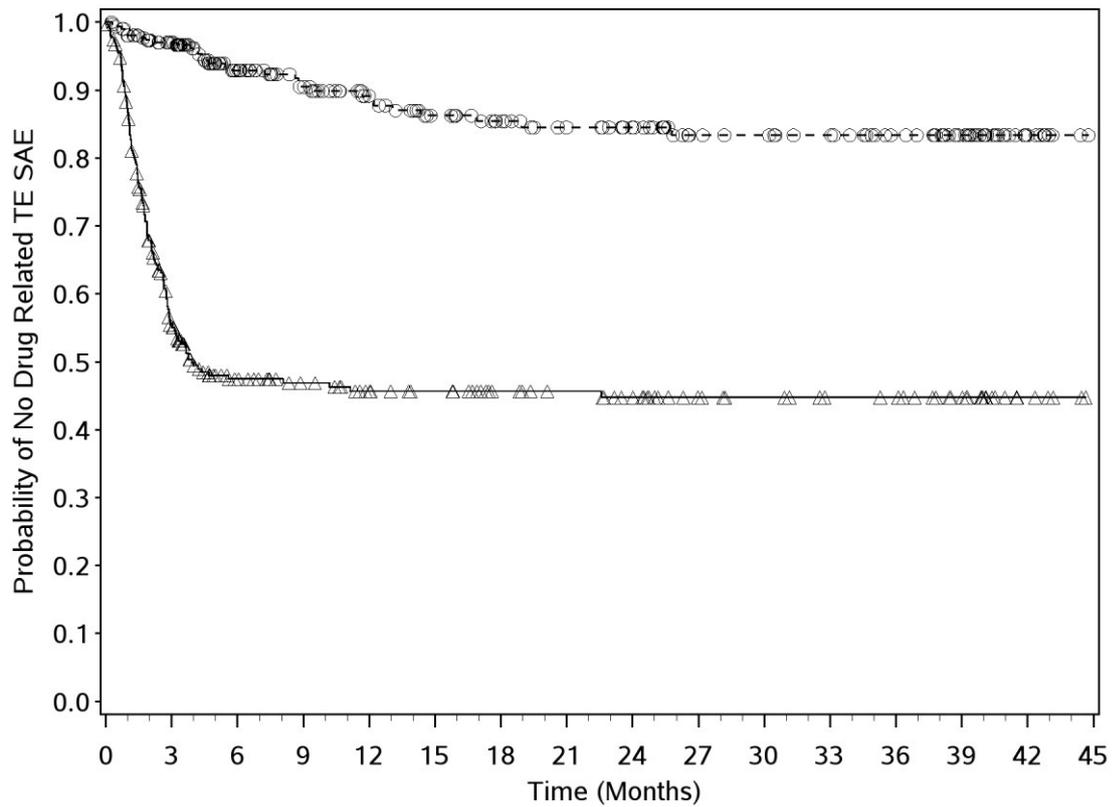
Nivolumab

313 248 163 127 108 96 86 77 70 55 53 47 42 31 6 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 184/313), median and 95% CI : 3.22 (2.73, 4.17)

--○-- Nivolumab (events : 67/313), median and 95% CI : N.A. (41.46, N.A.)

Abbildung 54: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – NW Grad 3–4 (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

313 141 90 79 69 64 55 51 46 36 33 28 27 20 5 0

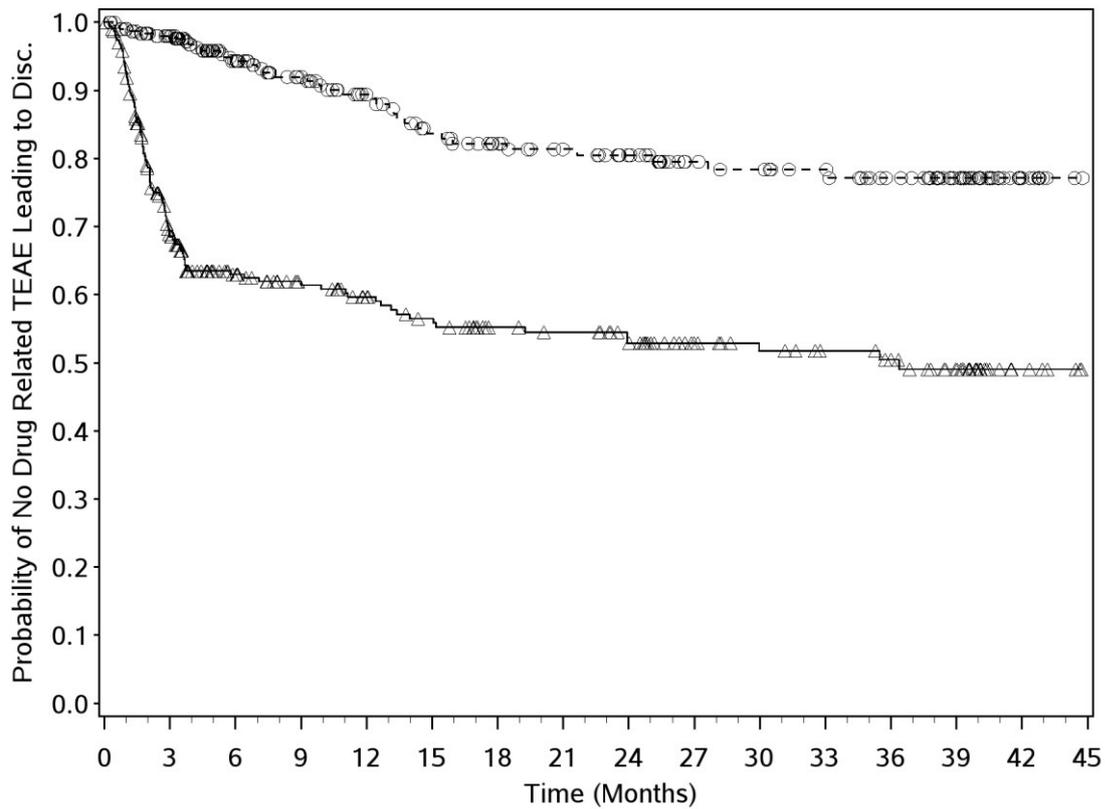
Nivolumab

313 260 176 145 125 111 99 90 83 68 66 62 53 39 10 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 152/313), median and 95% CI : 3.91 (2.92, N.A.)

--○-- Nivolumab (events : 31/313), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)

Abbildung 55: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Schwerwiegende NW (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

313 177 126 110 97 88 76 73 66 52 46 41 38 29 6 0

Nivolumab

313 262 180 148 128 113 102 94 86 71 68 64 55 40 10 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 123/313), median and 95% CI : 36.37 (13.96, N.A.)

--○-- Nivolumab (events : 37/313), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)

Abbildung 56: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Therapieabbruch wegen NW (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

Ergänzung der Kaplan-Meier-Kurven: BRAFwt-Teilpopulation, Arzneimittelnebenwirkungen (NW)

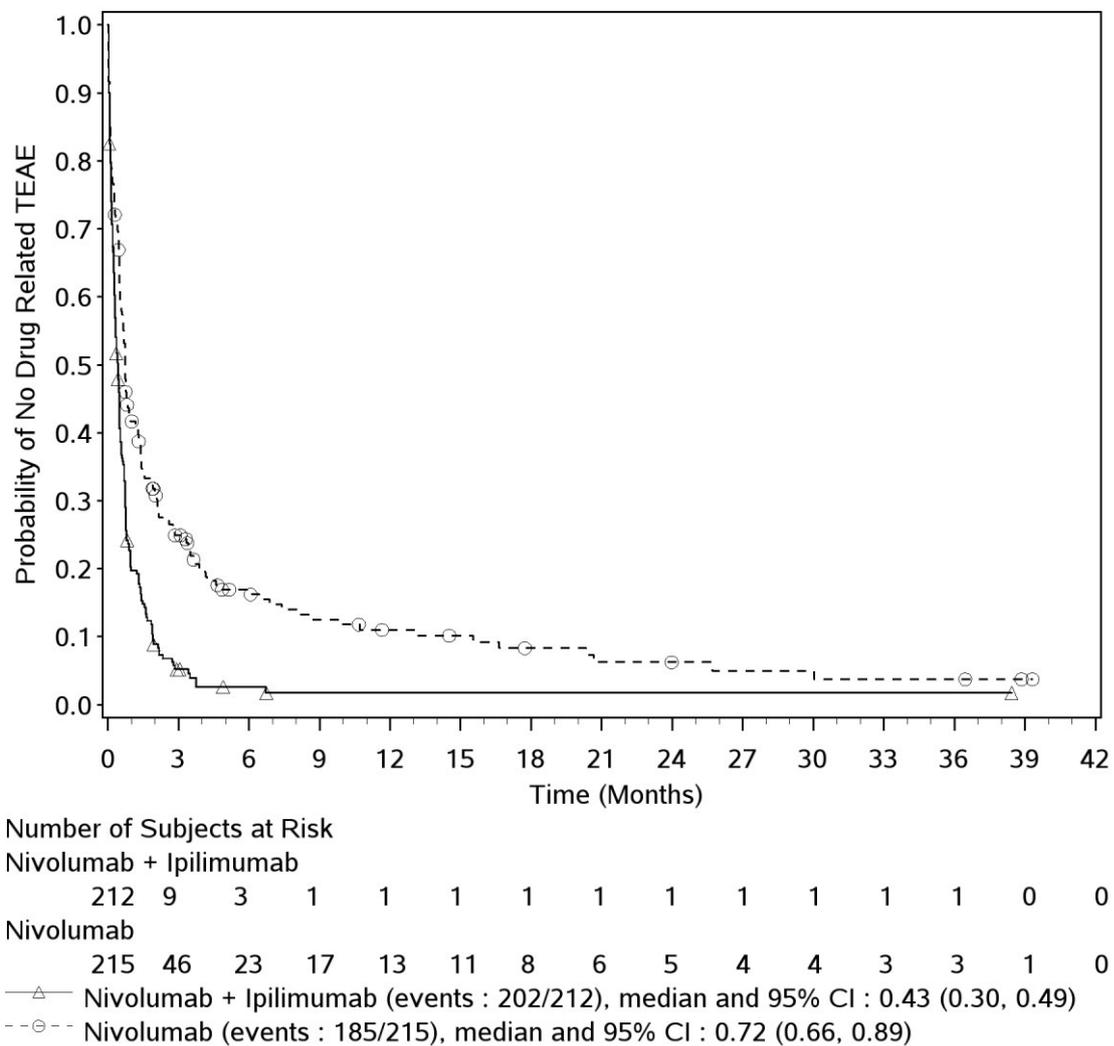
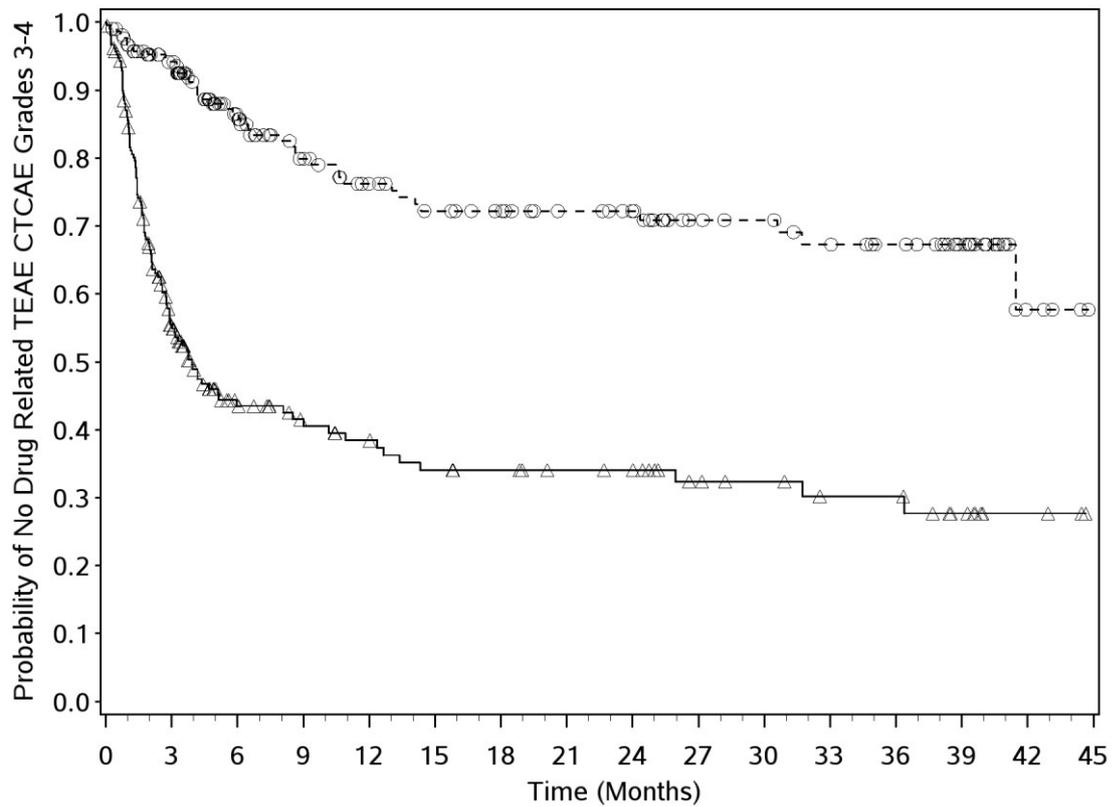


Abbildung 57: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Jegliche NW (BRAFwt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

212 92 50 41 36 31 29 26 25 18 16 13 13 8 3 0

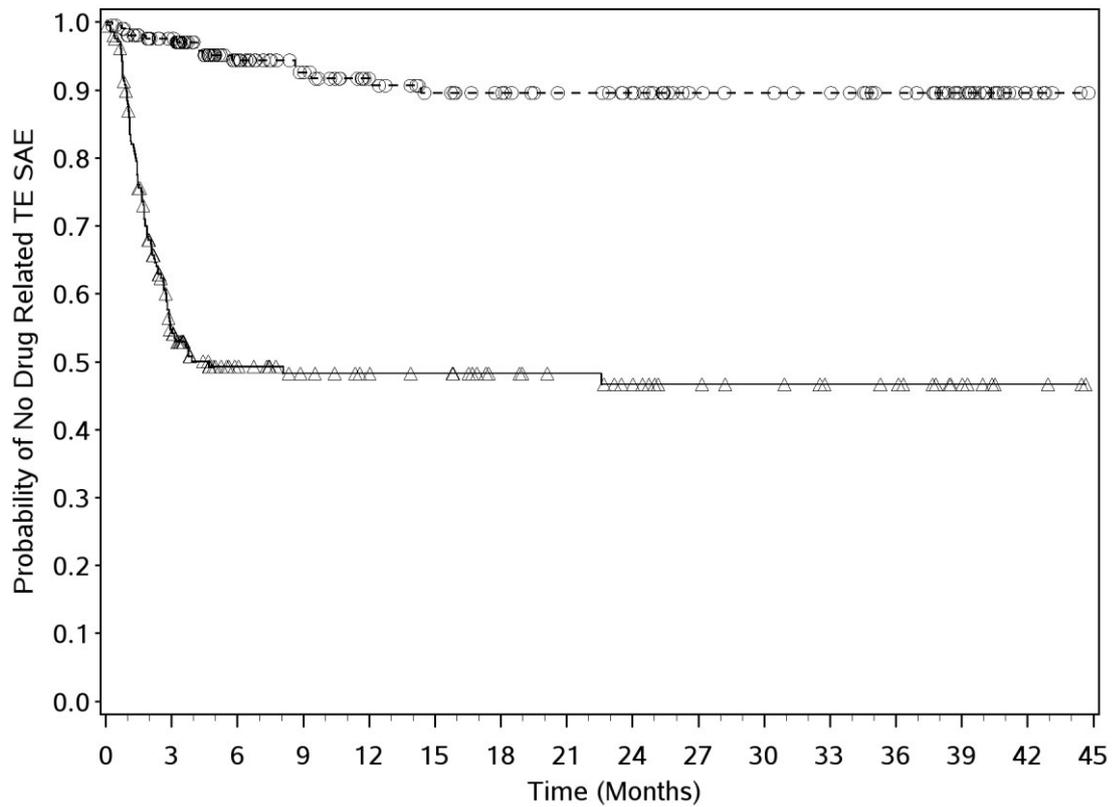
Nivolumab

215 173 115 90 78 71 65 59 55 43 41 37 33 23 4 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 116/212), median and 95% CI : 3.91 (2.89, 8.08)

--○-- Nivolumab (events : 44/215), median and 95% CI : N.A. (41.46, N.A.)

Abbildung 58: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – NW Grad 3–4 (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

212 92 56 47 42 40 33 30 26 21 19 15 14 8 3 0

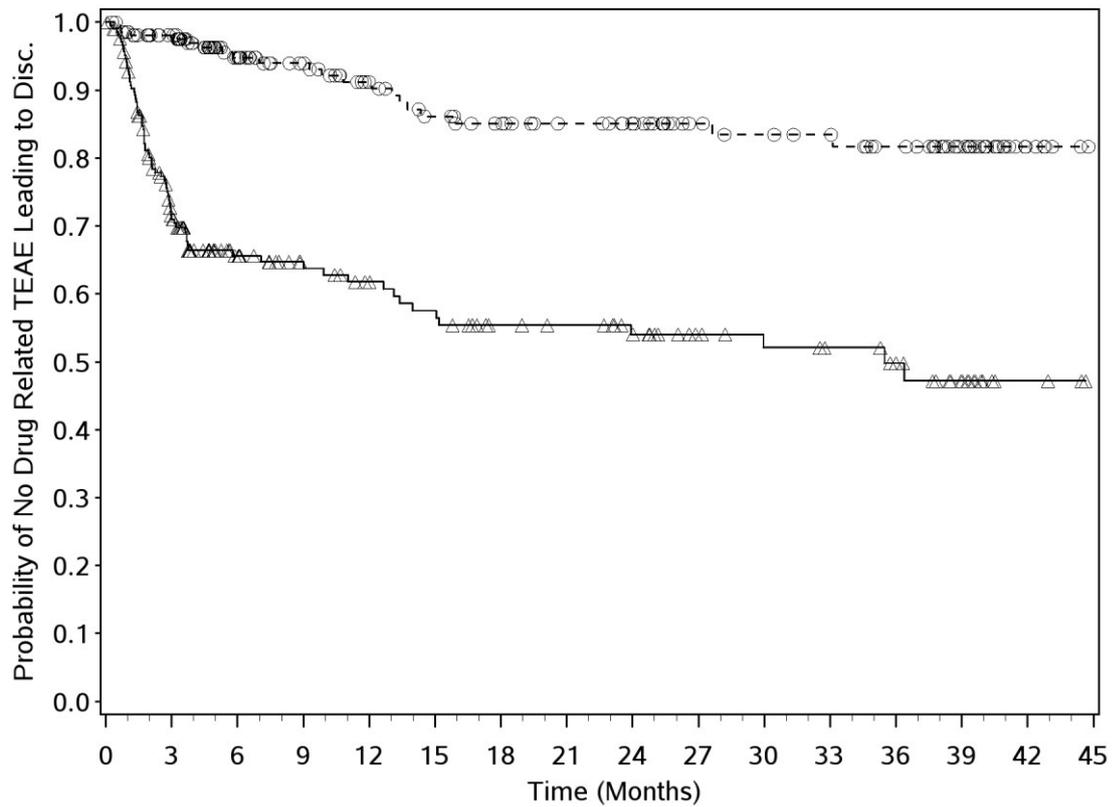
Nivolumab

215 180 123 103 89 81 74 68 63 51 49 47 41 28 6 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 98/212), median and 95% CI : 4.70 (2.86, N.A.)

--○-- Nivolumab (events : 15/215), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)

Abbildung 59: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Schwerwiegende NW (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

212 121 79 67 59 54 46 44 39 31 27 24 21 13 3 0

Nivolumab

215 181 125 106 92 83 76 70 65 53 50 48 42 28 6 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events : 78/212), median and 95% CI : 35.48 (13.96, N.A.)

--○-- Nivolumab (events : 21/215), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)

Abbildung 60: Zusatzanalyse 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus CA209-067 – Therapieabbruch wegen NW (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

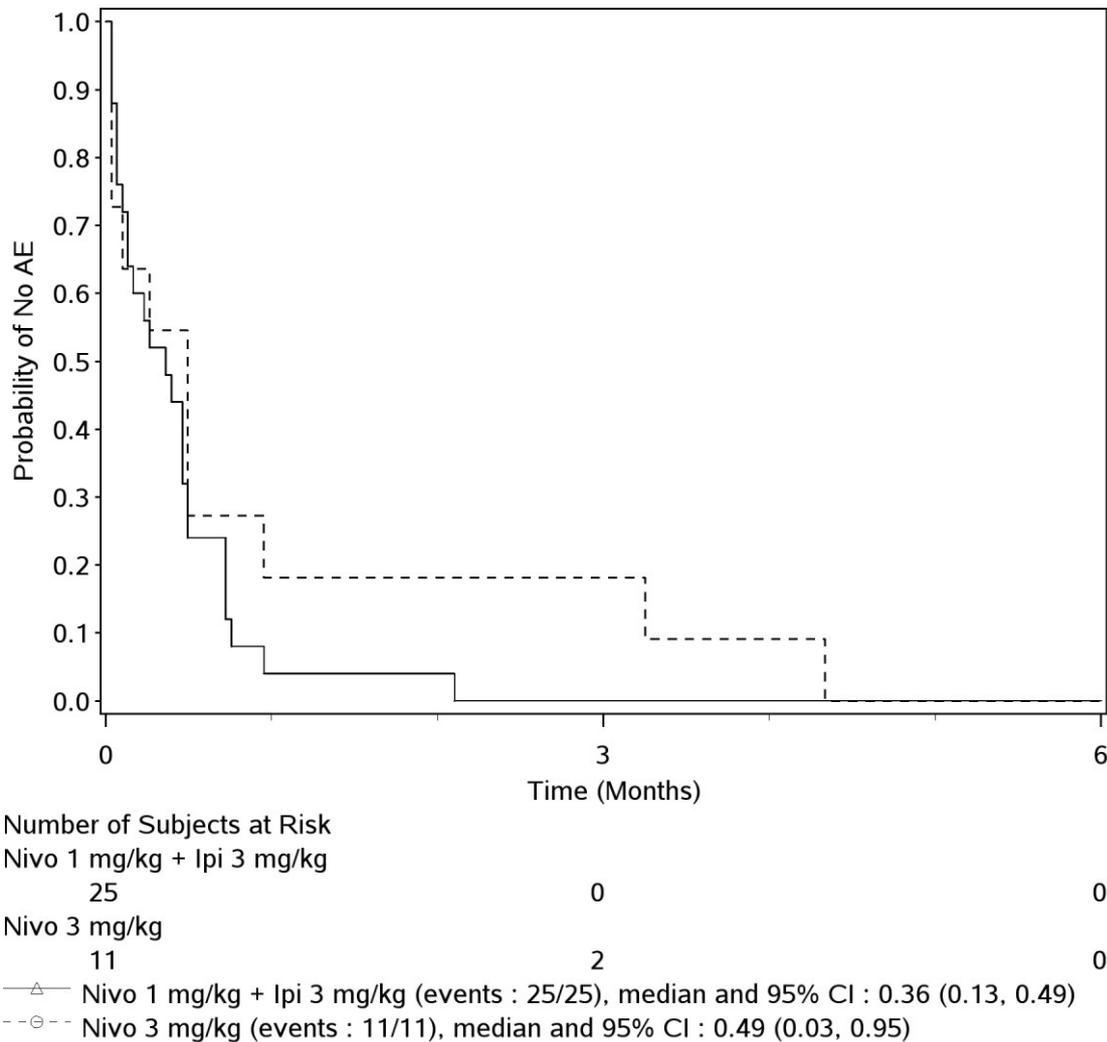
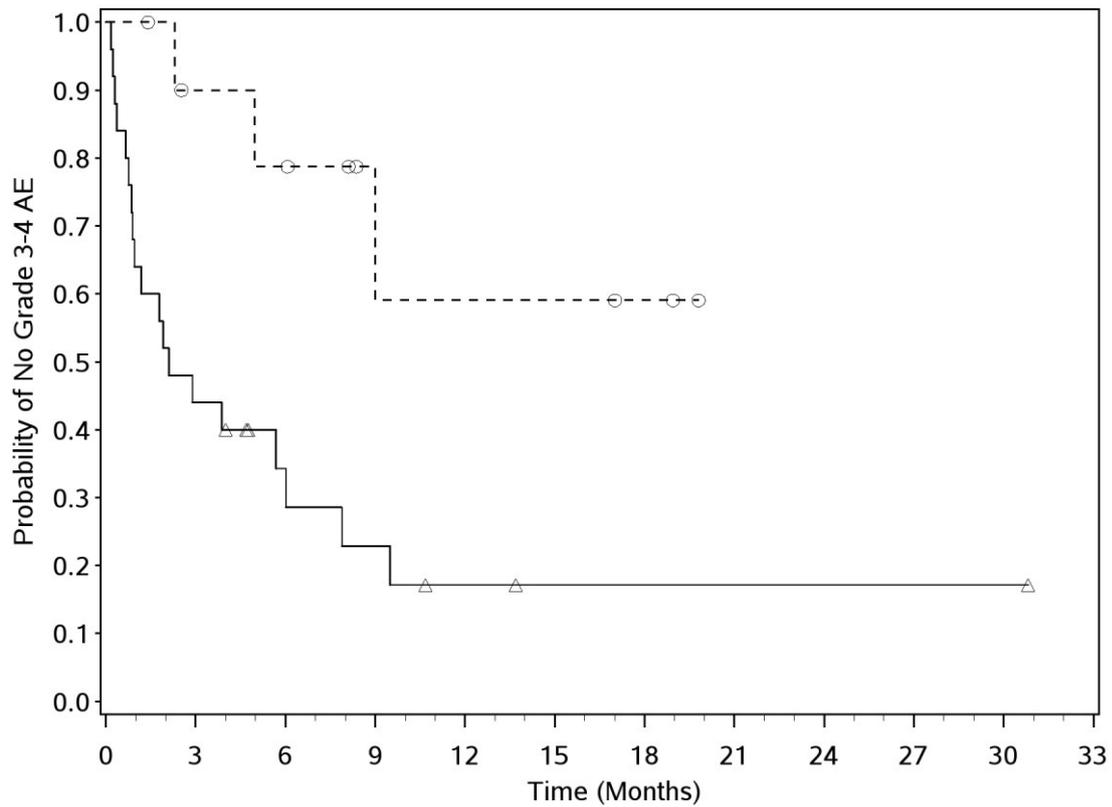
CA209-038**Ergänzung der Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtpopulation, UE ohne Progress der Grunderkrankung**

Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – Jegliches UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

25 11 6 4 2 1 1 1 1 1 1 0

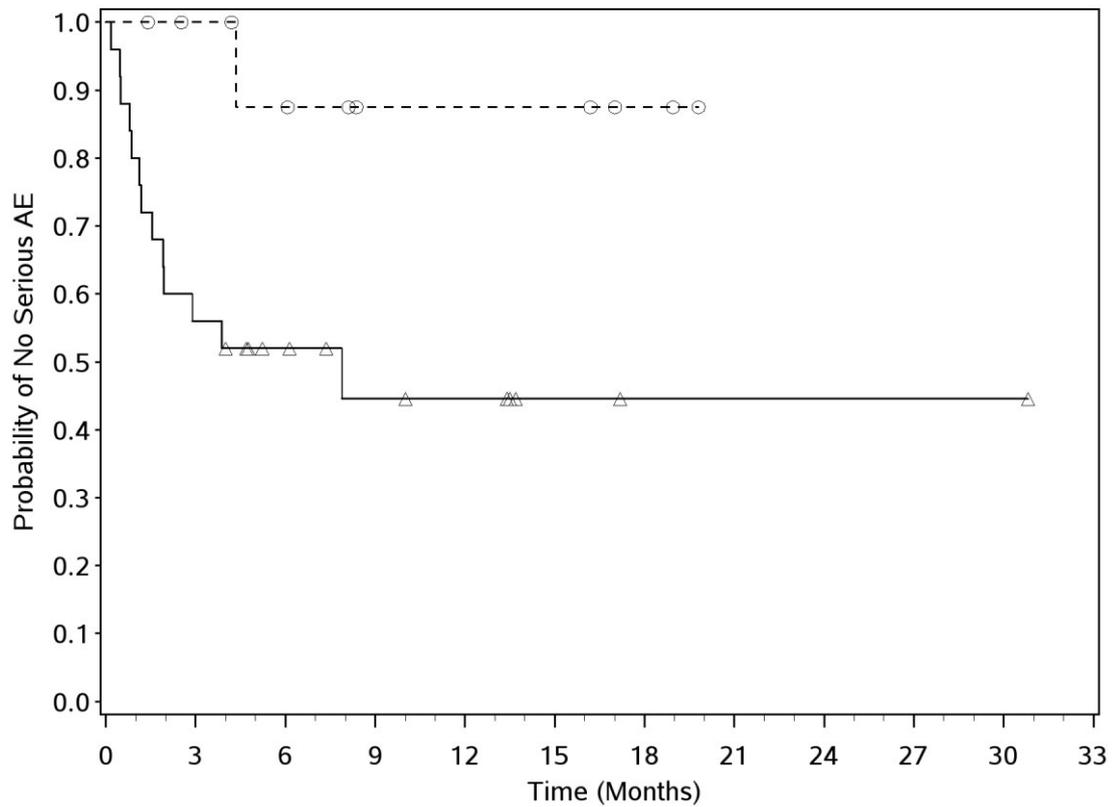
Nivo 3 mg/kg

11 8 7 4 3 3 2 0 0 0 0 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 19/25), median and 95% CI : 2.10 (0.89, 6.01)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 3/11), median and 95% CI : N.A. (2.30, N.A.)

Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

25 14 9 6 5 2 1 1 1 1 1 0

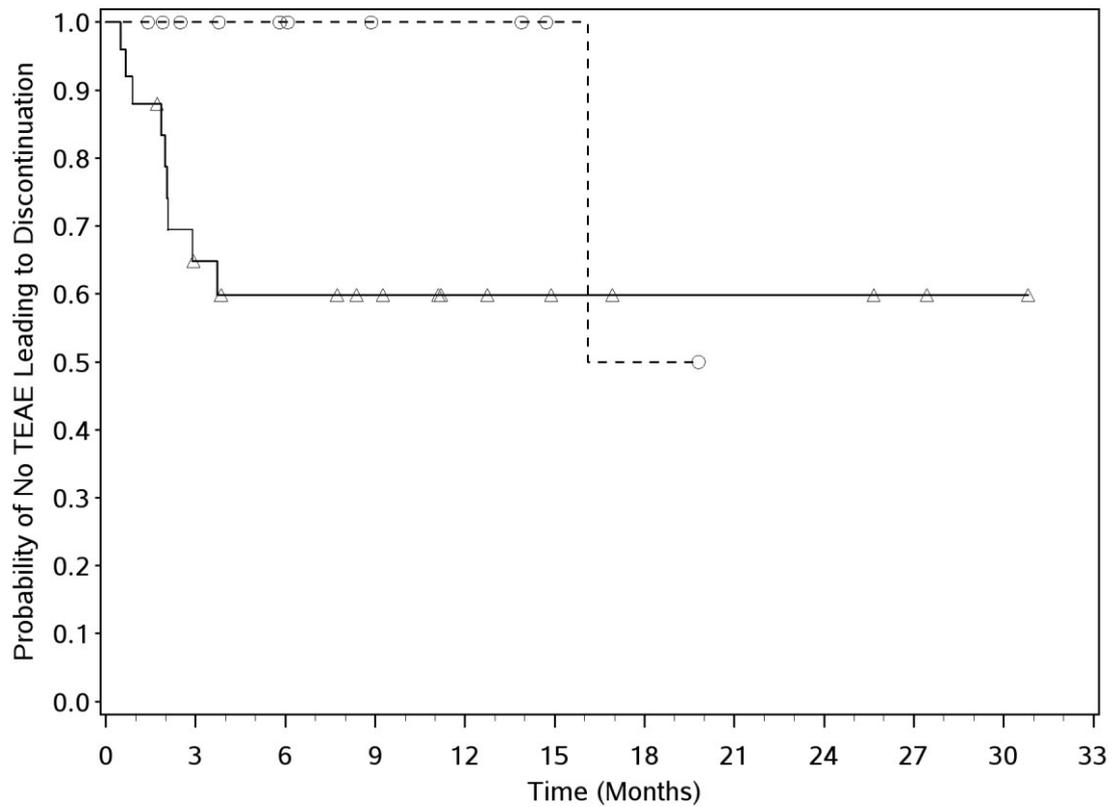
Nivo 3 mg/kg

11 9 7 4 4 4 2 0 0 0 0 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 13/25), median and 95% CI : 7.89 (1.54, N.A.)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 1/11), median and 95% CI : N.A. (4.34, N.A.)

Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

25 13 11 9 6 4 3 3 3 2 1 0

Nivo 3 mg/kg

11 8 6 4 4 2 1 0 0 0 0 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 9/25), median and 95% CI : N.A. (2.07, N.A.)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 1/11), median and 95% CI : N.A. (16.10, N.A.)

Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

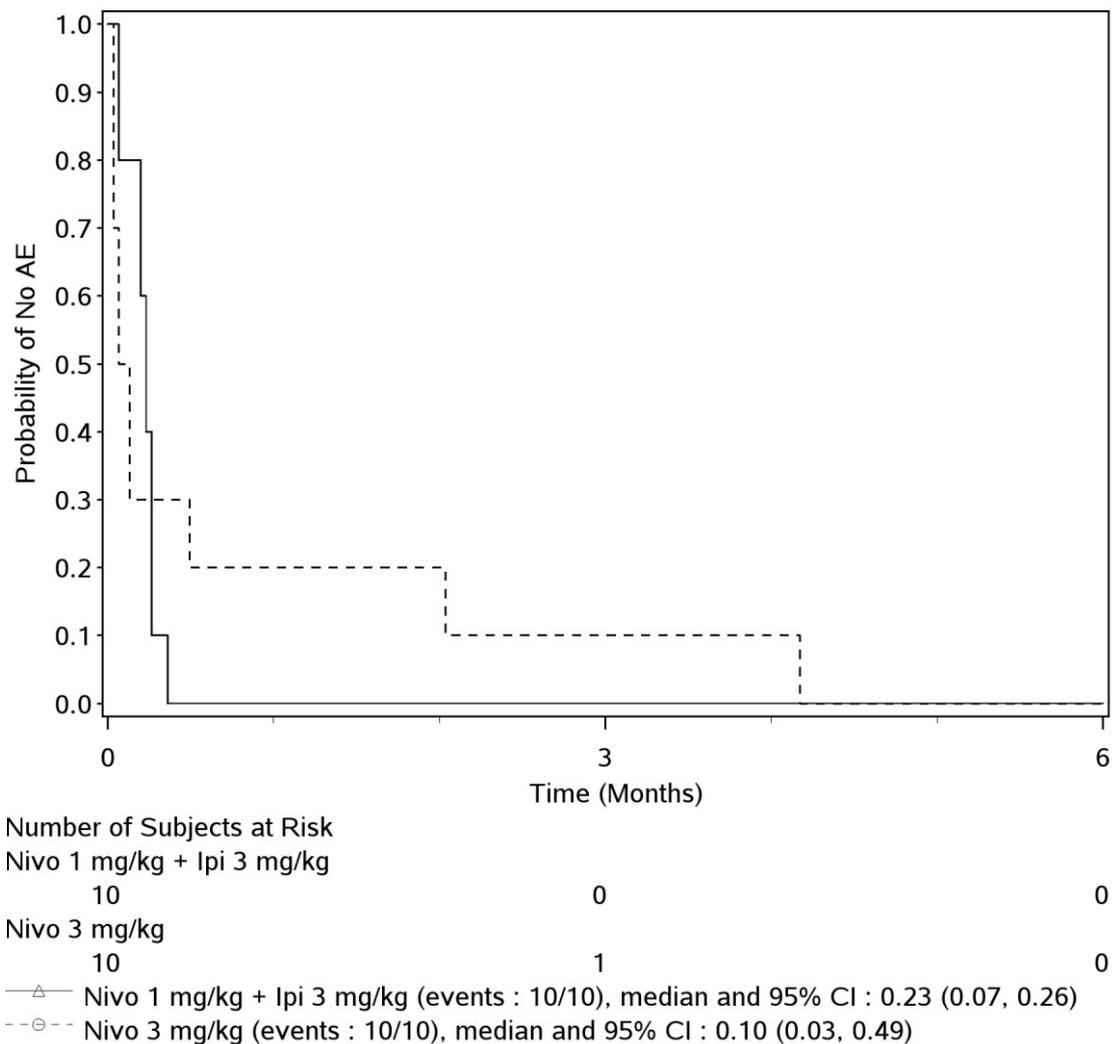
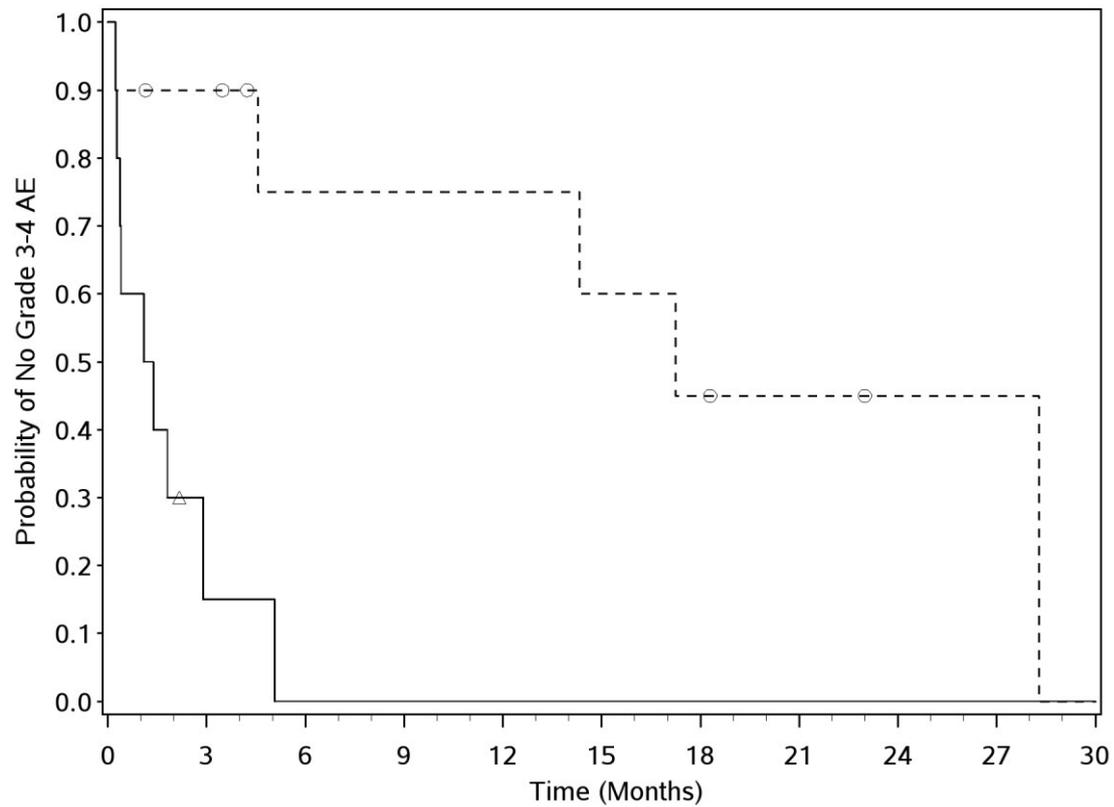


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – Jegliches UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

10 1 0 0 0 0 0 0 0 0

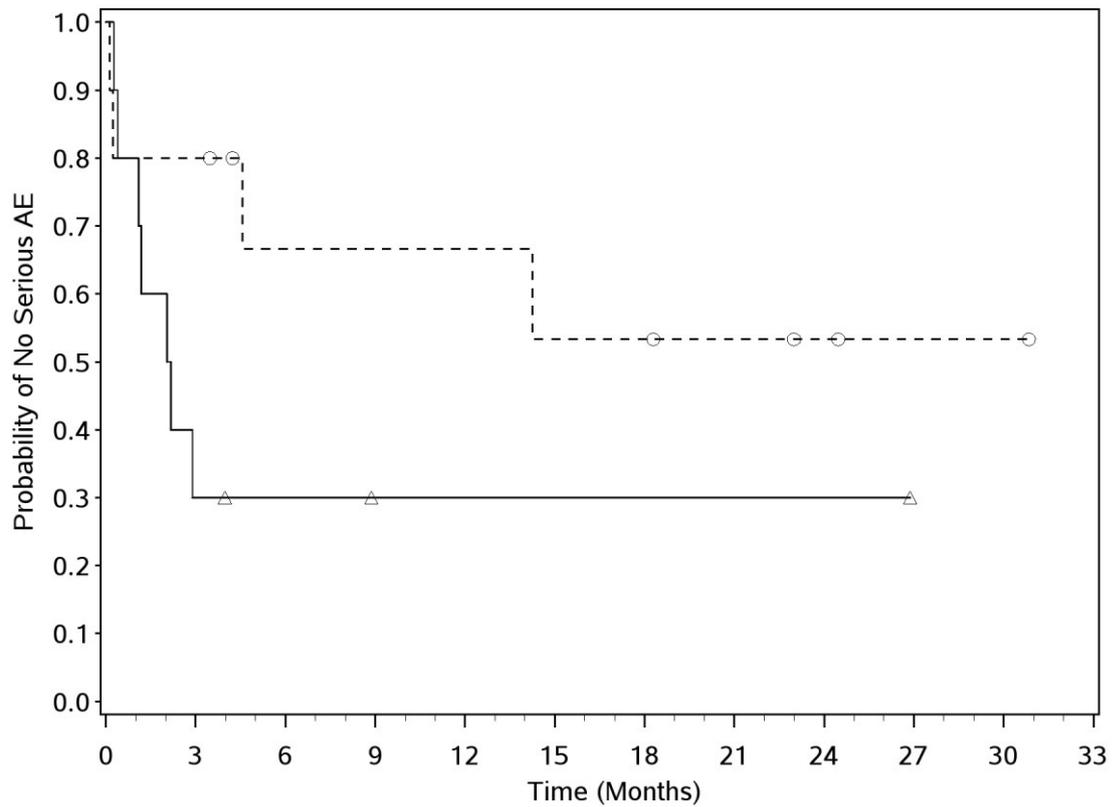
Nivo 3 mg/kg

10 8 5 5 5 4 3 2 1 1 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 9/10), median and 95% CI : 1.23 (0.23, 2.89)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 5/10), median and 95% CI : 17.25 (0.23, 28.29)

Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

10 3 2 1 1 1 1 1 1 0 0 0

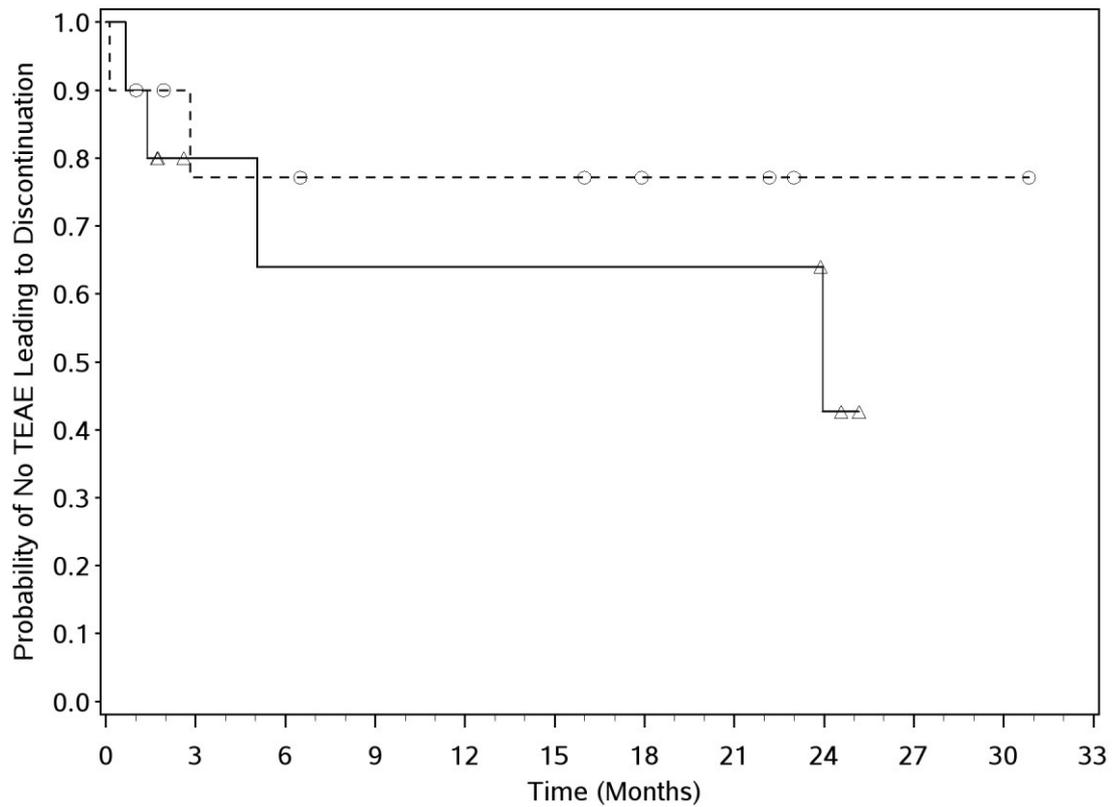
Nivo 3 mg/kg

10 8 5 5 5 4 4 3 2 1 1 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 7/10), median and 95% CI : 2.10 (0.26, N.A.)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 4/10), median and 95% CI : N.A. (0.13, N.A.)

Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

10 5 4 4 4 4 4 4 2 0 0 0

Nivo 3 mg/kg

10 6 6 5 5 5 3 3 1 1 1 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 4/10), median and 95% CI : 23.95 (0.66, N.A.)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 2/10), median and 95% CI : N.A. (0.13, N.A.)

Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

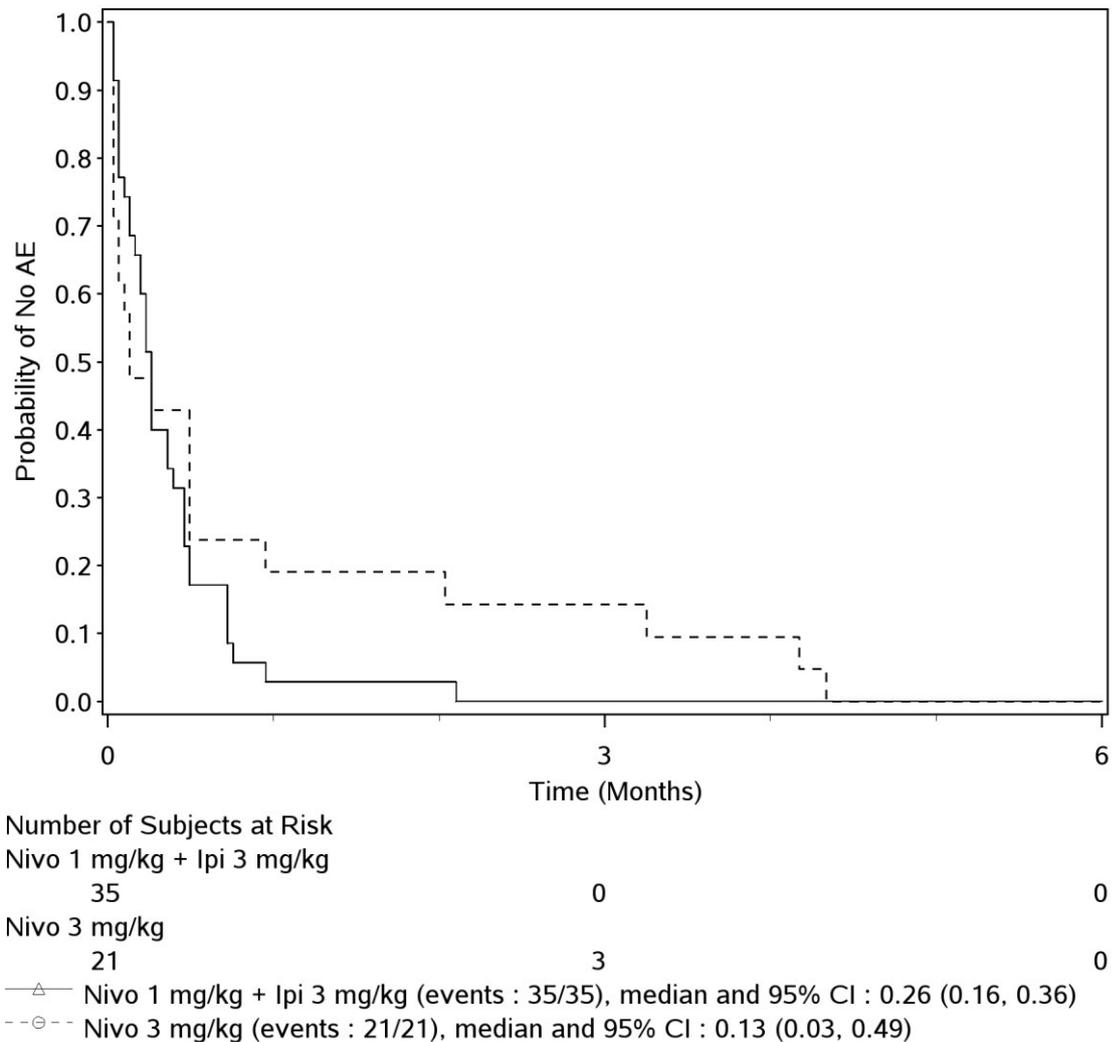
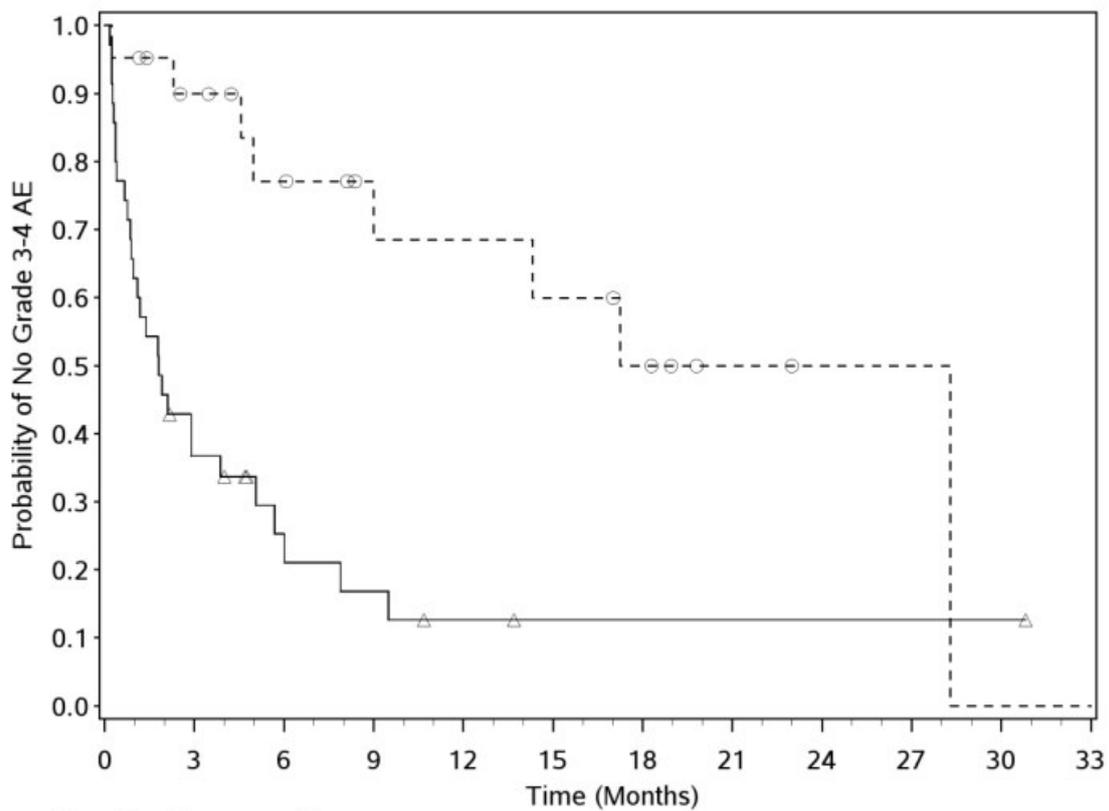


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – Jegliches UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

35 12 6 4 2 1 1 1 1 1 1 0

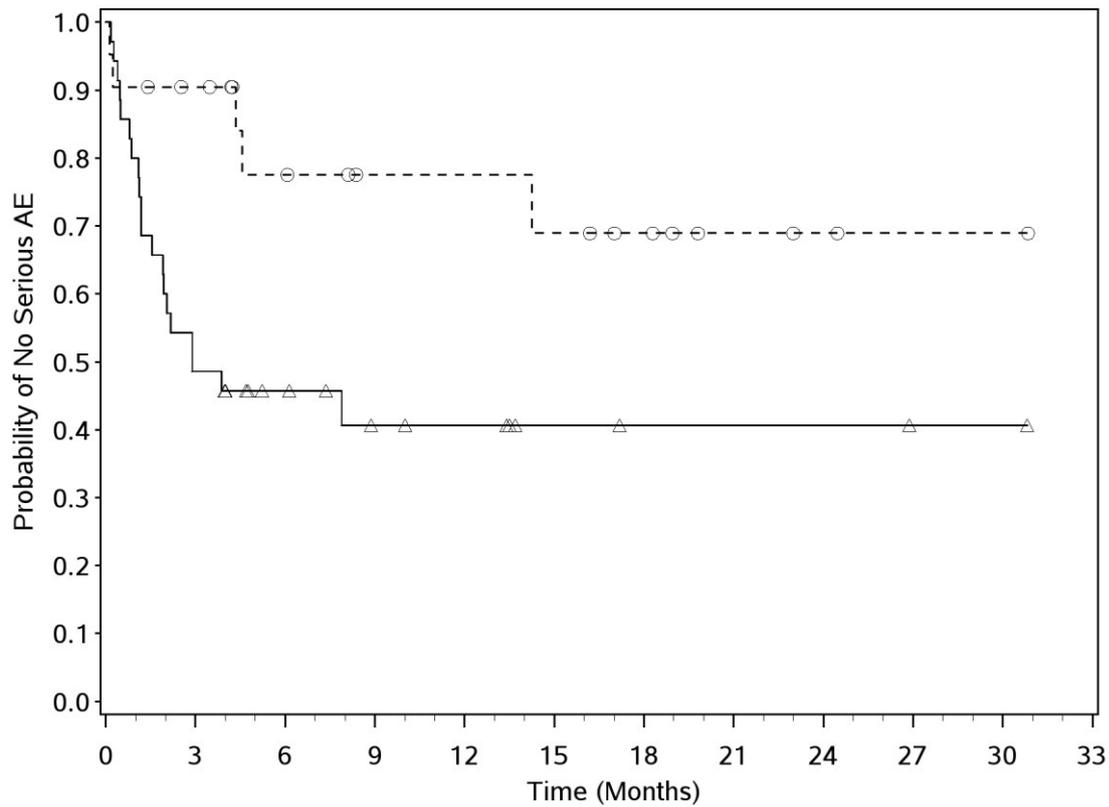
Nivo 3 mg/kg

21 16 12 9 8 7 5 2 1 1 0 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 28/35), median and 95% CI : 1.81 (0.89, 3.88)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 8/21), median and 95% CI : 17.25 (4.96, 28.29)

Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

35 17 11 7 6 3 2 2 2 1 1 0

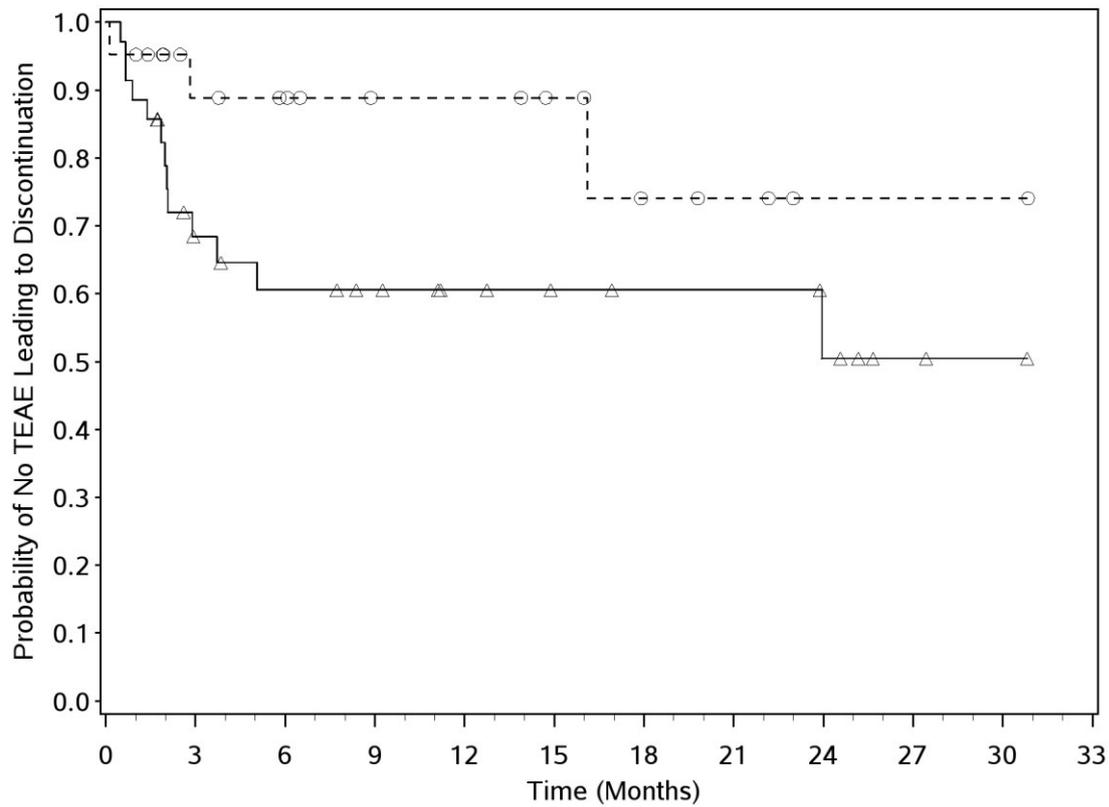
Nivo 3 mg/kg

21 17 12 9 9 8 6 3 2 1 1 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 20/35), median and 95% CI : 2.89 (1.54, N.A.)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 5/21), median and 95% CI : N.A. (14.26, N.A.)

Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

35 18 15 13 10 8 7 7 5 2 1 0

Nivo 3 mg/kg

21 14 12 9 9 7 4 3 1 1 1 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 13/35), median and 95% CI : N.A. (2.89, N.A.)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 3/21), median and 95% CI : N.A. (16.10, N.A.)

Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (Gesamtpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

Ergänzung der Kaplan-Meier-Kurven: BRAFwt-Teilpopulation, UE ohne Progress der Grunderkrankung

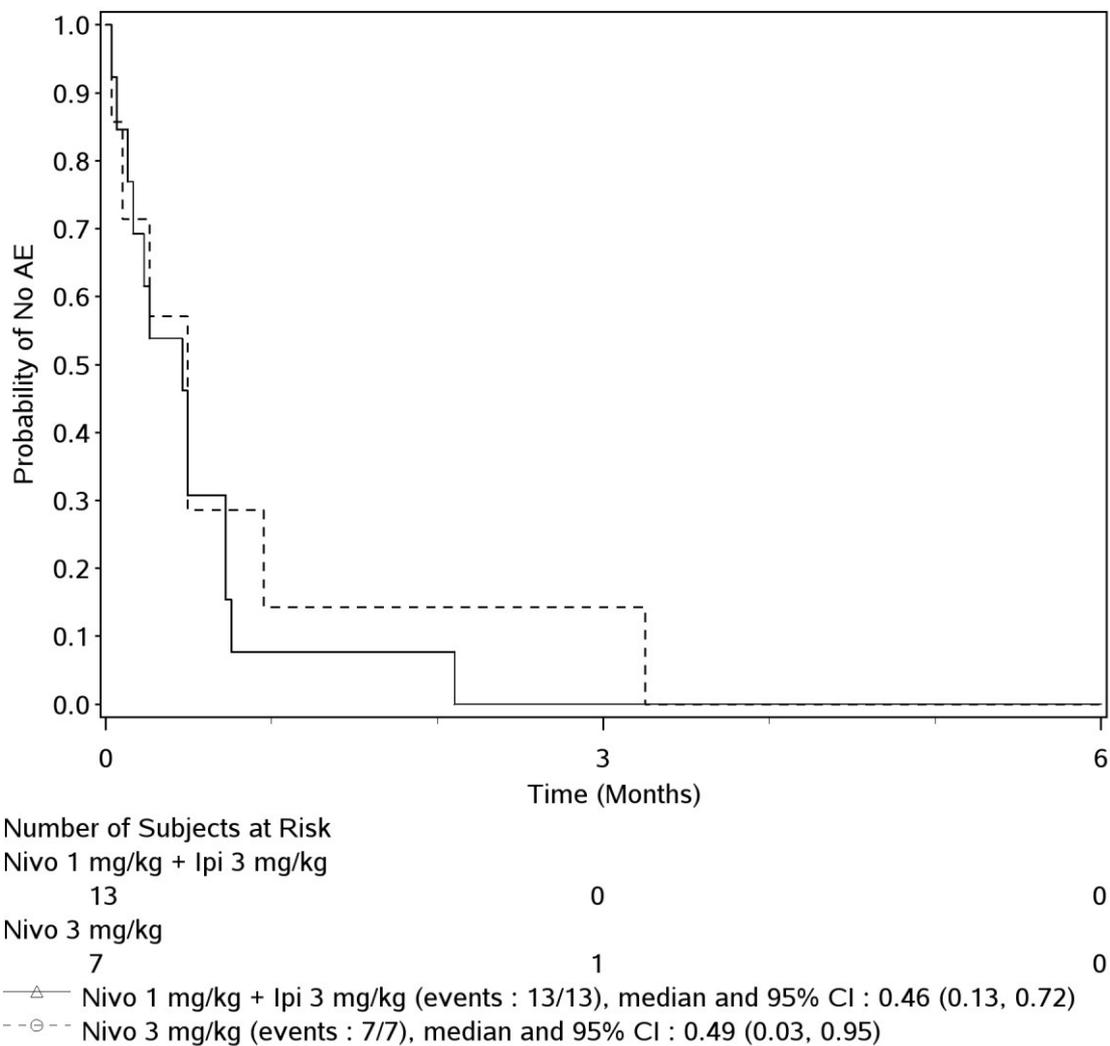
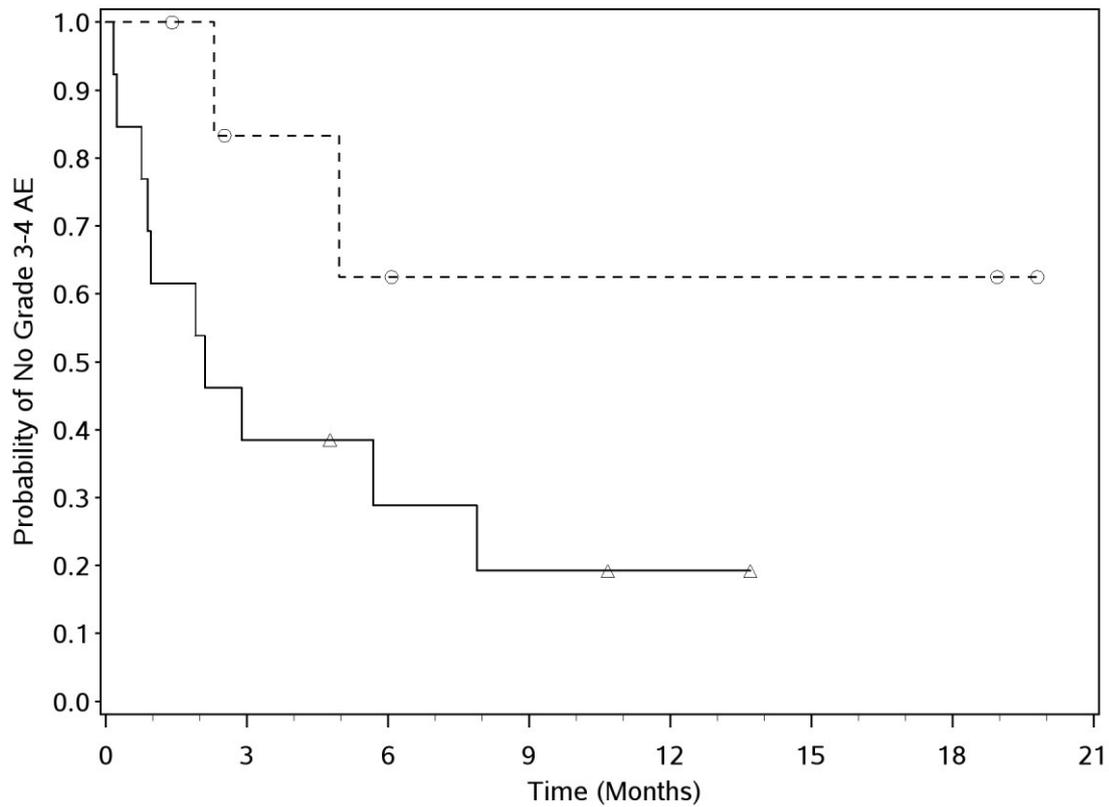


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – Jegliches UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFwt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

13 5 3 2 1 0 0 0

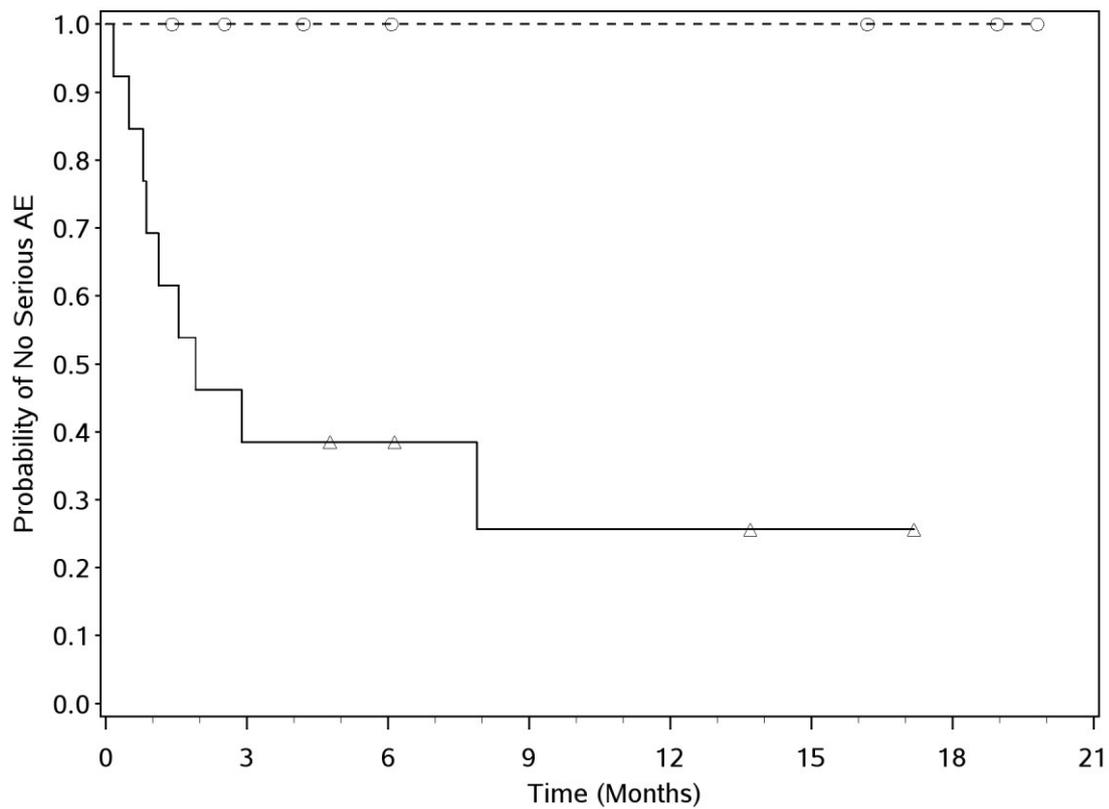
Nivo 3 mg/kg

7 4 3 2 2 2 2 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 10/13), median and 95% CI : 2.10 (0.76, 7.89)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 2/7), median and 95% CI : N.A. (2.30, N.A.)

Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWT-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

13 5 4 2 2 1 0 0

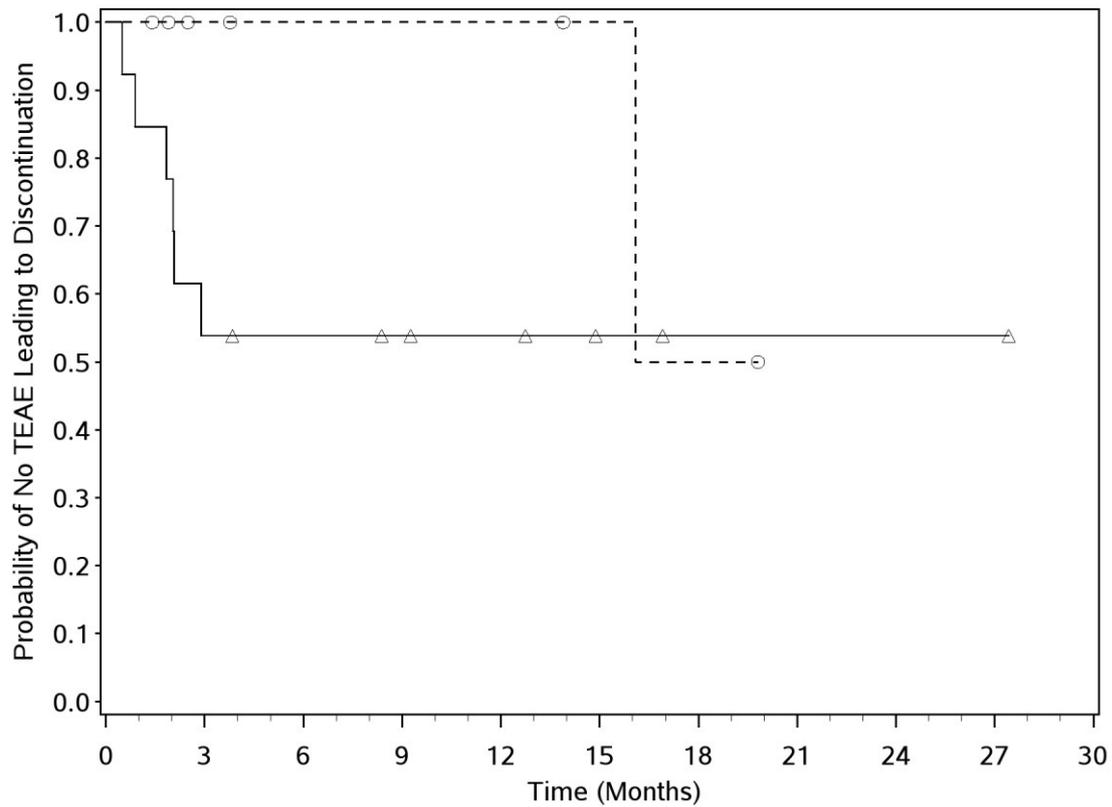
Nivo 3 mg/kg

7 5 4 3 3 3 2 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 9/13), median and 95% CI : 1.91 (0.79, N.A.)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 0/7), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)

Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

13 7 6 5 4 2 1 1 1 1 0

Nivo 3 mg/kg

7 4 3 3 3 2 1 0 0 0 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 6/13), median and 95% CI : N.A. (1.84, N.A.)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 1/7), median and 95% CI : N.A. (16.10, N.A.)

Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3 CA209-038 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

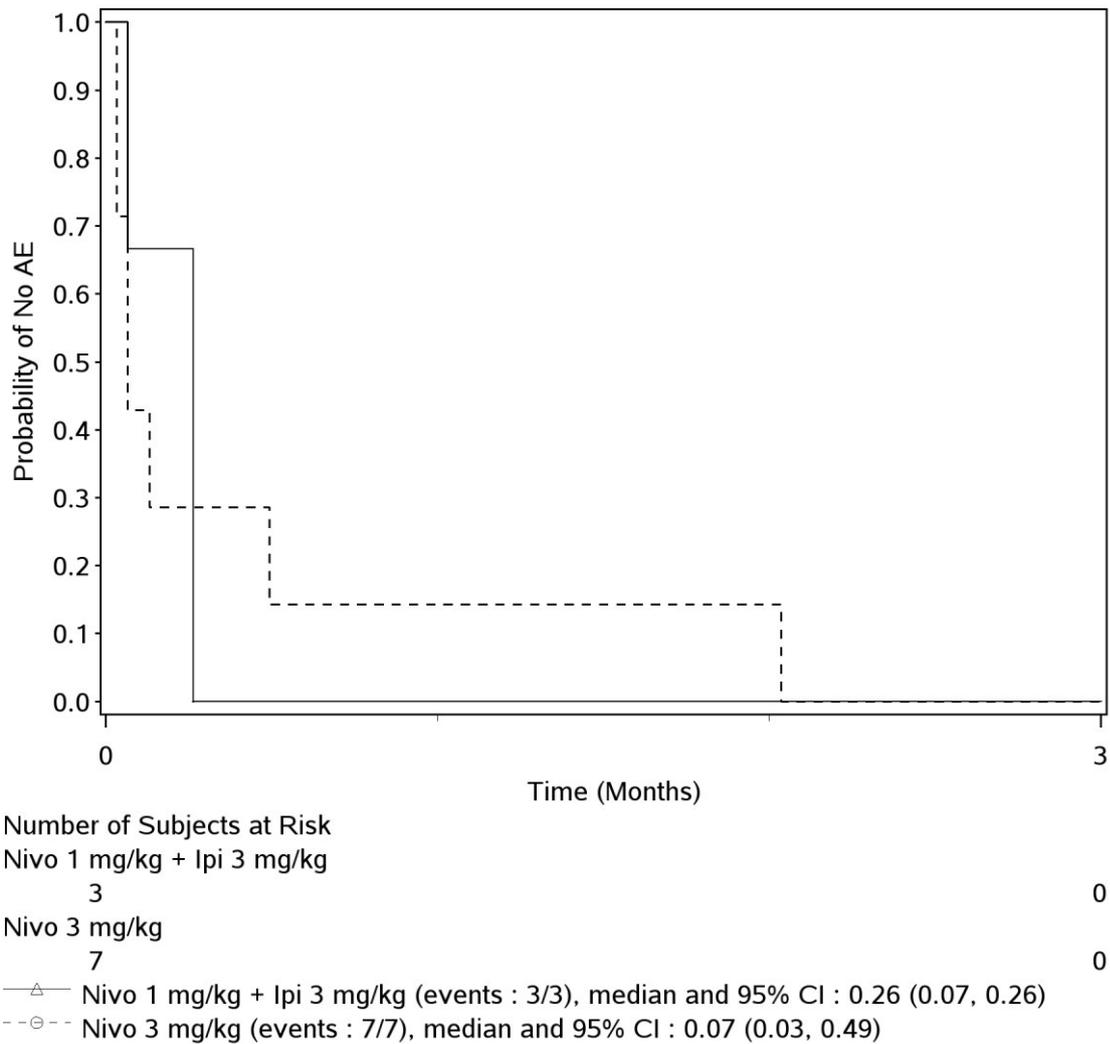
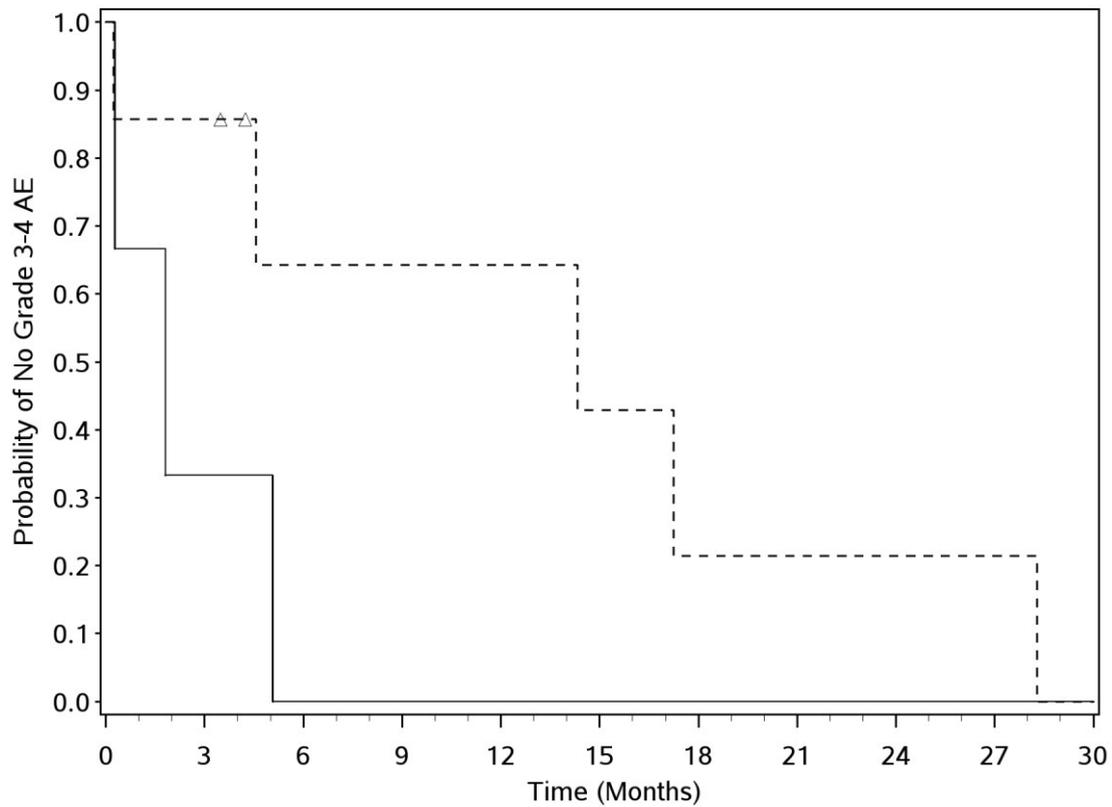


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – Jegliches UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

3 1 0 0 0 0 0 0 0 0

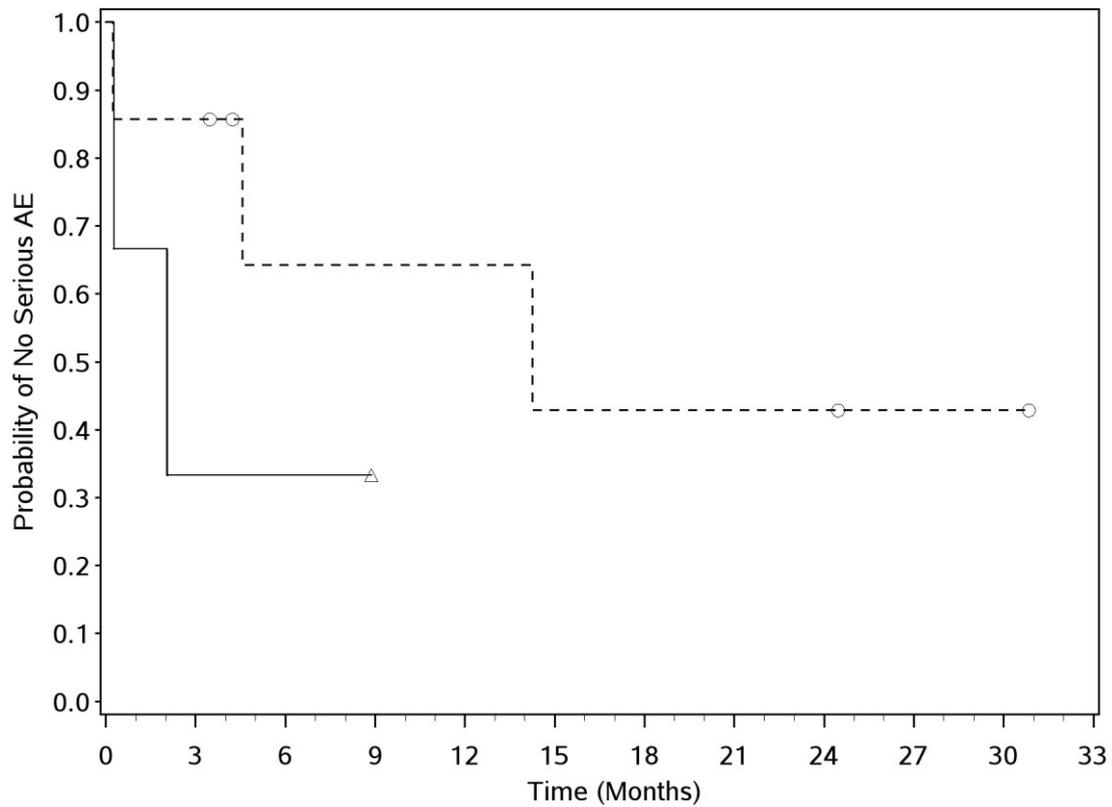
Nivo 3 mg/kg

7 6 3 3 3 2 1 1 1 1 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 3/3), median and 95% CI : 1.81 (0.26, 5.06)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 5/7), median and 95% CI : 14.32 (0.23, 28.29)

Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

3 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0

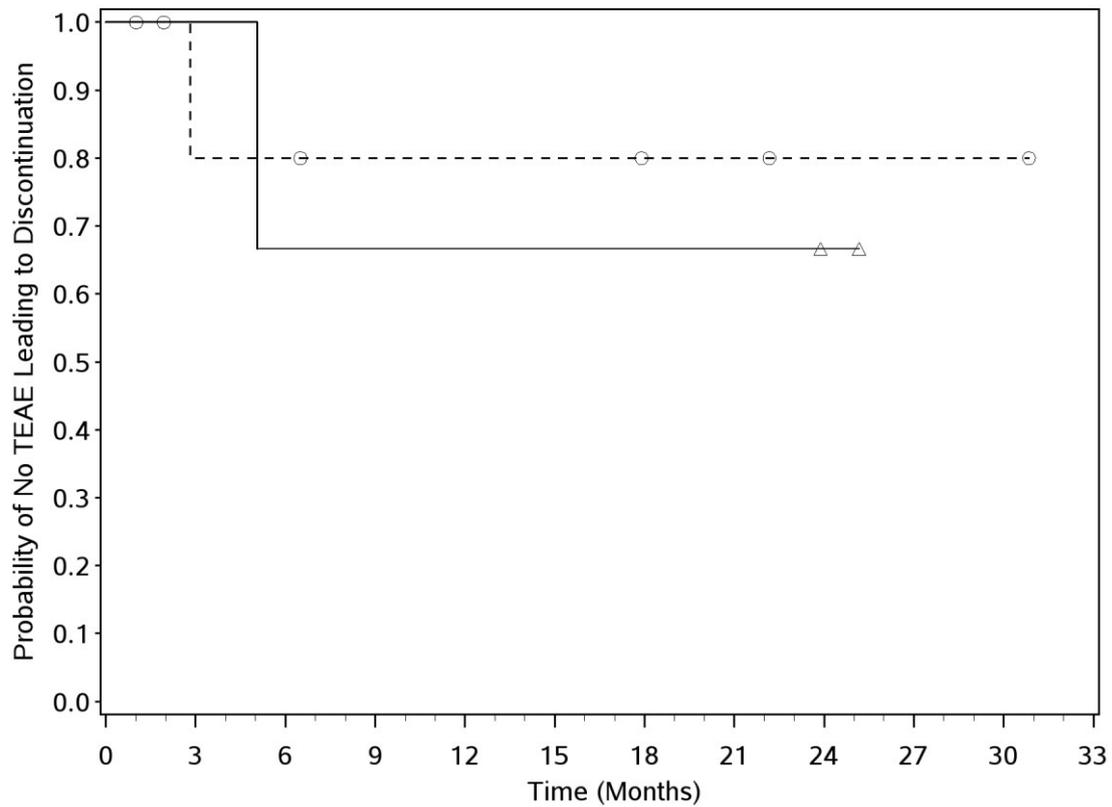
Nivo 3 mg/kg

7 6 3 3 3 2 2 2 2 1 1 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 2/3), median and 95% CI : 2.04 (0.26, N.A.)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 3/7), median and 95% CI : 14.26 (0.23, N.A.)

Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

3 3 2 2 2 2 2 2 1 0 0 0

Nivo 3 mg/kg

7 4 4 3 3 3 2 2 1 1 1 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 1/3), median and 95% CI : N.A. (5.06, N.A.)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 1/7), median and 95% CI : N.A. (2.83, N.A.)

Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 4 (Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) CA209-038 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

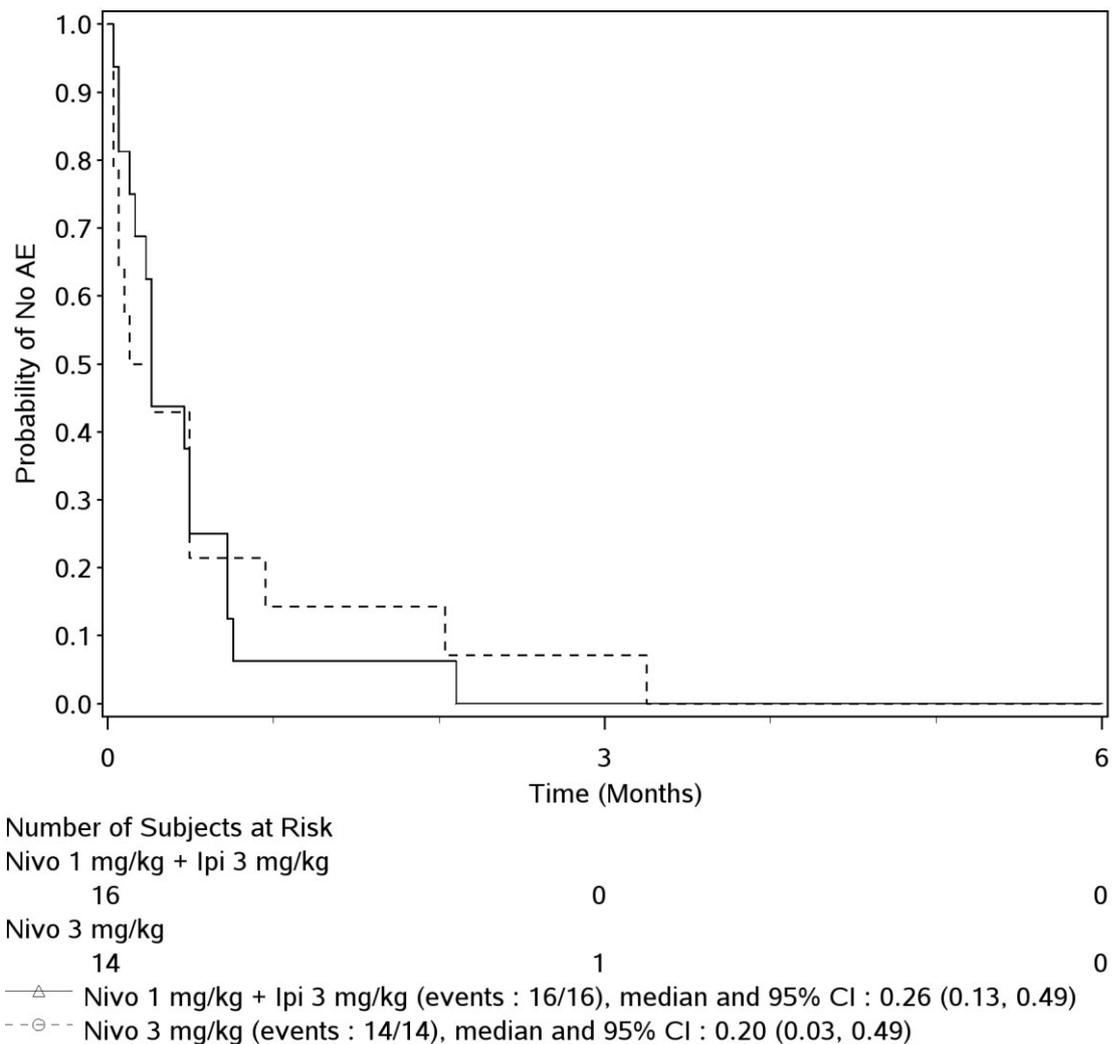


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – Jegliches UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)

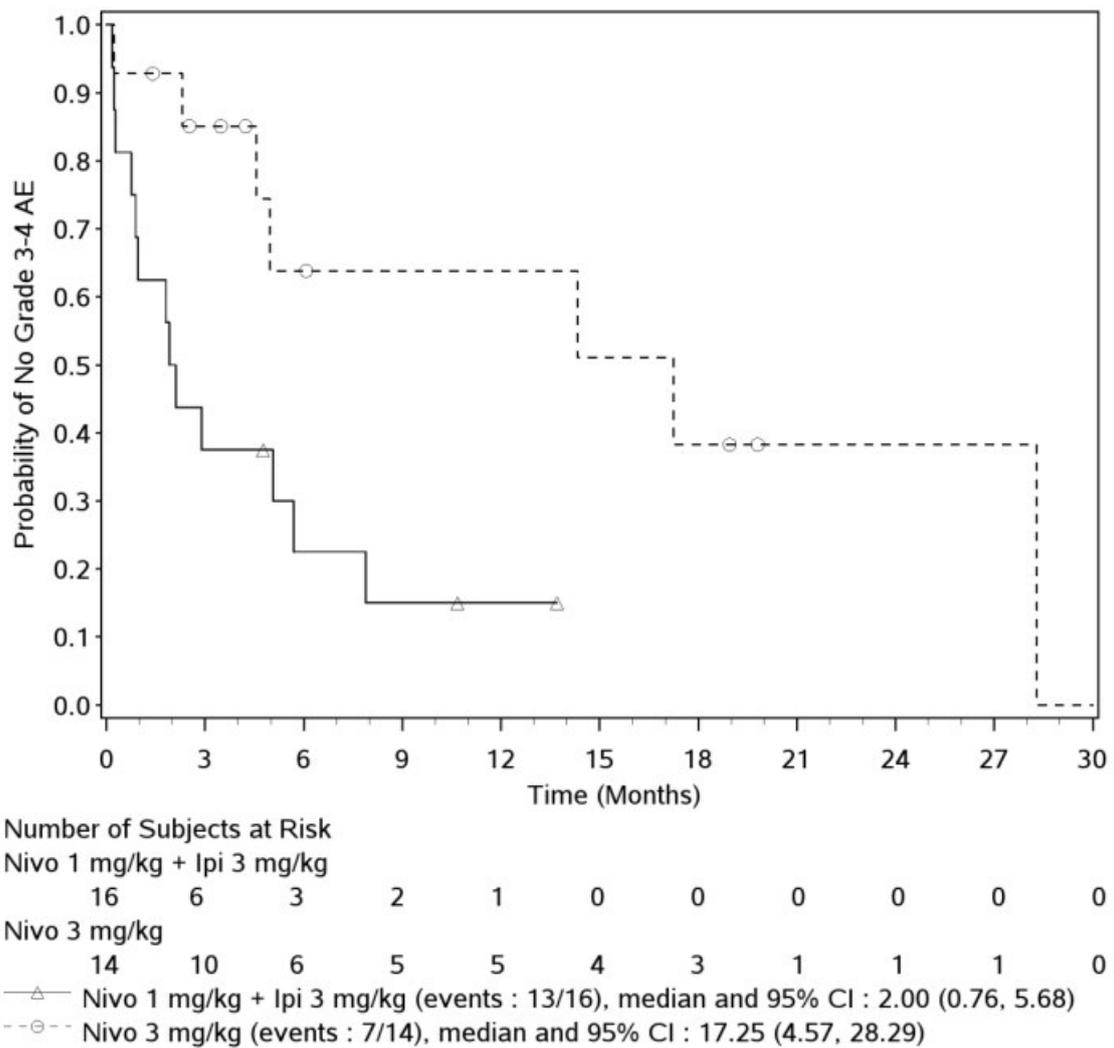
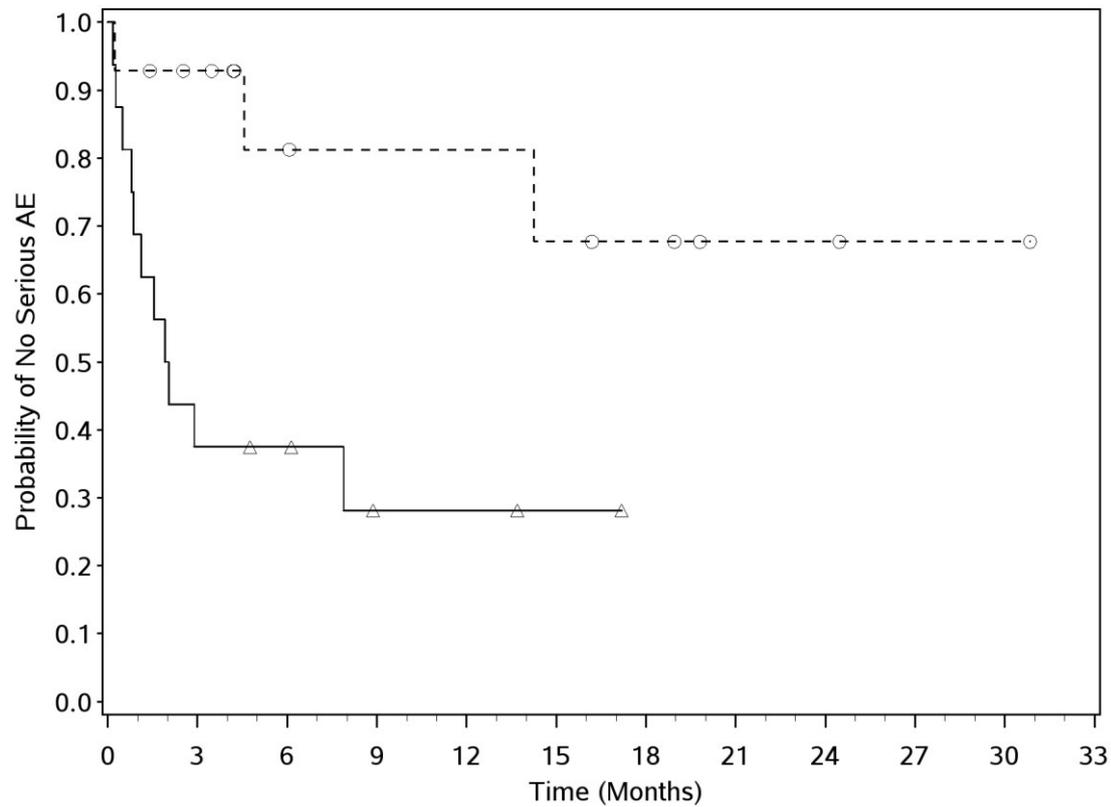


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – UE Grad 3–4 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

16 6 5 2 2 1 0 0 0 0 0 0

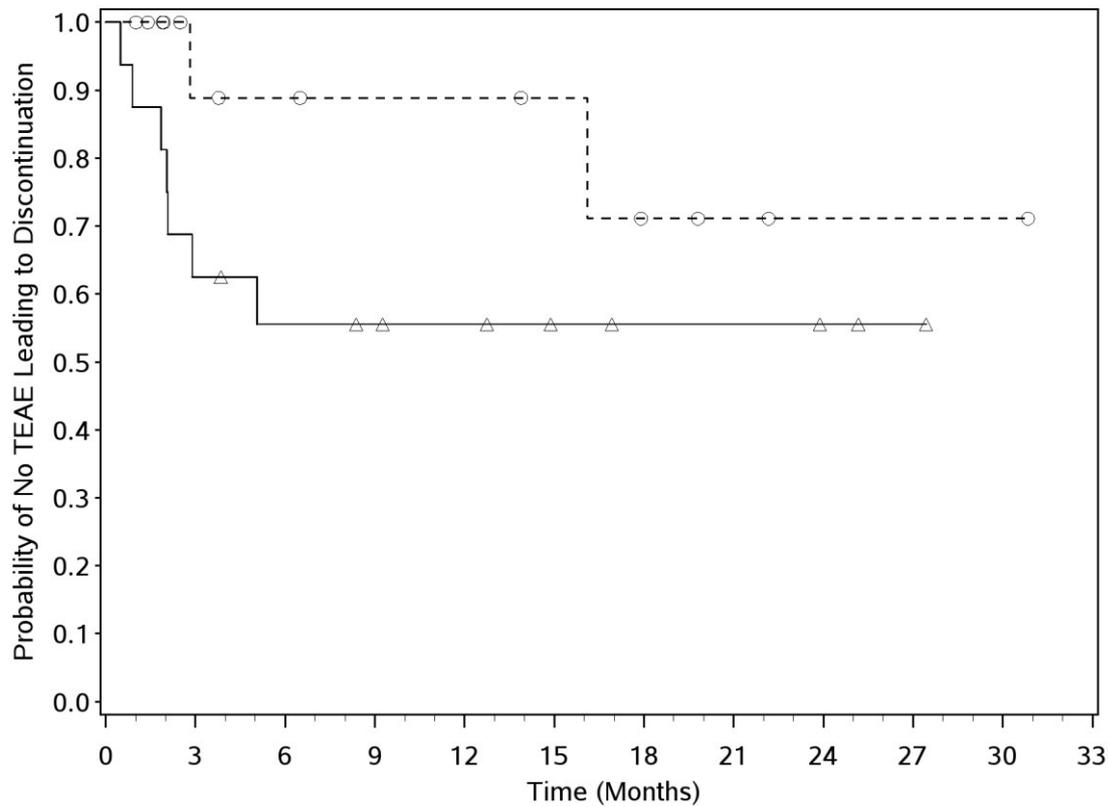
Nivo 3 mg/kg

14 11 7 6 6 5 4 2 2 1 1 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 11/16), median and 95% CI : 1.97 (0.79, N.A.)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 3/14), median and 95% CI : N.A. (4.57, N.A.)

Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – Schwerwiegende UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)



Number of Subjects at Risk

Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg

16 10 8 7 6 4 3 3 2 1 0 0

Nivo 3 mg/kg

14 8 7 6 6 5 3 2 1 1 1 0

—△— Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg (events : 7/16), median and 95% CI : N.A. (2.04, N.A.)

--○-- Nivo 3 mg/kg (events : 2/14), median and 95% CI : N.A. (2.83, N.A.)

Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studienteil 3+4 gepoolt CA209-038 – Therapieabbruch wegen UE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) (BRAFWt-Teilpopulation) (36-Monats-Datenschnitt)