



IQWiG-Berichte – Nr. 1131

**Nivolumab
(Ösophaguskarzinom) –
Addendum zum Auftrag A20-121**

Addendum

Auftrag: A21-62
Version: 1.0
Stand: 11.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (Ösophaguskarzinom) – Addendum zum Auftrag A20-121

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.05.2021

Interne Auftragsnummer

A21-62

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Frings
- Gertrud Egger
- Charlotte Guddat
- Beate Wieseler

Schlagwörter

Nivolumab, Ösophagus-Karzinom – Plattenepitheliales, Nutzenbewertung, NCT02569242

Keywords

Nivolumab, Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Benefit Assessment, NCT02569242

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Darstellung der Studie ATTRACTION-3	2
2.1 Studiencharakteristika	2
2.2 Studienergebnisse.....	11
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	11
2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	13
2.2.3 Ergebnisse.....	14
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	17
3 Literatur	19
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ATTRACTION-3	21
A.1 Mortalität.....	21
A.2 Morbidität.....	21
A.3 Nebenwirkungen	22
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	30
Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Morbidität.....	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. BSC	2
Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. BSC	3
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. BSC.....	4
Tabelle 4: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. BSC	6
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel.....	7
Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel	8
Tabelle 7: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel	9
Tabelle 8: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel.....	10
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. BSC	12
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel.....	13
Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel.....	15
Tabelle 12: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel	18
Tabelle 13: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel.....	31
Tabelle 14: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel.....	33
Tabelle 15: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel.....	34
Tabelle 16: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel	35
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel	37

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben	21
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	21
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs.....	22
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3).....	22
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs.....	23
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stomatitis (PT, UEs)	23
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs).....	24
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs)	24
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Alopezie (PT, UEs)	25
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, UEs).....	25
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs).....	26
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Febrile Neutropenie (PT, SUEs)	26
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hyponatriaemie (PT, schwere UEs)	27
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs)	27
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs).....	28
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe <65 Jahre	28
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe ≥ 65 Jahre	29
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)	37
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor Nodus Metastasen
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.05.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-121 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie (nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) legte der pU die randomisierte, kontrollierte Studie ATTRACTION-3 vor. In dieser Studie wird Nivolumab mit einer Chemotherapie (Docetaxel oder Paclitaxel) verglichen. Da diese Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC) nicht vollumfänglich umsetzt, wurde sie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen [1].

Nach der mündlichen Anhörung [2] hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der Studie ATTRACTION-3 beauftragt. Darüber hinaus umfasst der Auftrag die Bewertung nachgereicher Responderanalysen zur EQ-5D VAS aus ATTRACTION-3 unter Verwendung einer Responseschwelle von 15 % [3].

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

2 Darstellung der Studie ATTRACTION-3

In diesem Addendum wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie dargestellt.

Tabelle 1: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
CA2009-473 (ATTRACTION-3 ^d)	ja	nein	ja	nein ^e	ja [4-7]	ja [8,9]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war.</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Bezeichnung genannt.</p> <p>e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

2.1 Studiencharakteristika

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. BSC

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ATTRACTION-3	RCT, offen parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 20 Jahre) mit Plattenepithelkarzinom (ggf. in Kombination mit Adenokarzinom) des Ösophagus, die gegenüber fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemo- therapie refraktär ^b oder intolerant ^b waren	Nivolumab (N = 210) Docetaxel oder Paclitaxel (N = 209) ^c	Screening: 7 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientinnen und Patienten Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	90 Zentren in Dänemark, Deutschland, Italien, Japan, Korea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 12/2015–10/2020 Datenschnitte: Interimsanalyse: 199 Ereignisse Gesamtüberleben ^e Finale Analyse: 331 Ereignisse Gesamtüberleben	primär: OS sekundär: Gesundheitszustand UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für dieses Addendum. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für dieses Addendum.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, die bereits ein Therapieregime einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie erhielten und für eine radikale Resektion nicht geeignet sind. „Refraktär“ wird wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, deren Krankheitsprogression oder Rezidiv während der initialen Chemotherapie (einschließlich Radiochemotherapie) oder ≤ 8 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie mittels bildgebender Verfahren bestätigt wurde ▪ Patientinnen und Patienten, die einer radikalen Resektion in Verbindung mit Chemotherapie, einschließlich neoadjuvanter / adjuvanter Therapie oder Radiochemotherapie unterzogen wurden und deren Rezidiv mittels bildgebender Verfahren ≤ 24 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie bestätigt wurde ▪ Patientinnen und Patienten, bei denen ein komplettes Ansprechen als Ergebnis der initialen Chemotherapie (inkl. Radiochemotherapie) festgestellt wurde und deren Rezidiv mittels bildgebender Verfahren während der initialen Chemotherapie oder ≤ 24 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie bestätigt wurde <p>c. Im Vergleichsarm erhielten 65 Patientinnen und Patienten Docetaxel und 144 Patientinnen und Patienten Paclitaxel.</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle X beschrieben.</p> <p>e. Die geplante Interimsanalyse wurde mit der Protokoll-Version 9.0 gestrichen.</p> <p>BSC: Best supportive Care; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. BSC

Studie	Intervention	Vergleich
ATTRACTION-3	Nivolumab 240 mg i. v. alle 2 Wochen, ein Behandlungszyklus über 6 Wochen	Docetaxel 75 mg/m ² i. v. alle 3 Wochen Paclitaxel 100 mg/m ² i. v. jede Woche über 6 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Behandlungspause
	keine Dosisreduktion oder -steigerung erlaubt	Dosisanpassungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel und Paclitaxel: anpassen der Dosis bei $\geq 10\%$ des Körpergewichts gegenüber Initialdosis oder letzter Dosisanpassung; Dosisreduktion bei UE nach Schema
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Kortikosteroide ≤ 28 Tage vor Randomisierung (temporäre Behandlung z. B. zur Behandlung oder Prophylaxe allergischer Reaktion oder UEs erlaubt) ▪ Immunsuppressiva ≤ 28 Tage vor Randomisierung ▪ antineoplastische Medikamente (z. B. Chemotherapeutika, zielgerichtete molekulare Therapeutika oder Immuntherapeutika) ≤ 28 Tage vor Randomisierung ▪ Taxane zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms ▪ Nivolumab oder andere therapeutische Antikörper oder Arzneien zur Regulation von T-Zellen ▪ chirurgische Eingriffe unter Vollnarkose ≤ 28 Tage vor Randomisierung oder unter lokaler oder topischer Anästhesie ≤ 14 Tage vor Randomisierung ▪ Strahlentherapie ≤ 28 Tage vor Randomisierung oder Strahlentherapie zur Behandlung von Knochenmetastasen ≤ 14 Tage vor Randomisierung ▪ Radiopharmazeutika ≤ 56 Tage vor Randomisierung (mit Ausnahme Radiopharmazeutika zu Untersuchungszwecken oder zur Diagnostik) <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antitkoagulationstherapie, einschließlich niedrig dosierte Acetylsalicylsäure ▪ topische Anwendung (extern, intraartikulär, intranasal, ophthalmologisch oder inhalativ) von Kortikosteroiden ▪ prophylaktische Prämedikation vor der Infusion: <ul style="list-style-type: none"> ▫ im Nivolumab Arm: Paracetamol oder Diphenhydramin ▫ im Paclitaxel Arm: ≥ 30 Minuten vor der Verabreichung von Paclitaxel Dexamethason 8 mg i. v., Ranitidin 50 mg i. v. oder Famotidin 20 mg i. v. mit Diphenhydramin 50 mg p. o. <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate und Anti-RANKL Antikörper ▪ andere nicht zugelassene Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen ▪ Disulfiram, Cyanamid, Carmofur und Procarbazin-Hydrochlorid (für Paclitaxel) ▪ Chirurgische Therapie eines malignen Tumors, Chemo-/Radiotherapie, Radiopharmazeutika (mit Ausnahme Radiopharmazeutika zu Untersuchungszwecken oder zur Diagnostik) 	
BSC: Best supportive Care; i. v.: intravenös; p. o.: peroral; RANKL: Receptor Activator of NF- κ B Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Charakterisierung der Studie

Bei der Studie ATTRACTION-3 handelt es sich um eine offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Nivolumab mit einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel nach Maßgabe des Arztes. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einem Ösophaguskarzinom, die gegenüber einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie refraktär oder intolerant waren, bereits ein Therapieregime erhalten hatten und nicht für eine radikale Resektion geeignet waren. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Vor der Randomisierung wurde für jede Patientin und jeden Patienten von der Prüffärztin / dem Prüfarzt festgelegt, ob im Fall der Zuteilung zum Kontrollarm der Studie die Monochemotherapie mit Docetaxel oder mit Paclitaxel durchgeführt wird. Zusätzlich zu den medikamentösen Therapieoptionen Nivolumab oder Docetaxel / Paclitaxel waren per Protokoll keine weiteren Interventionen wie beispielsweise operative Maßnahmen oder Radio-/Chemotherapie erlaubt. Im Studienprotokoll wird angegeben, dass die genannten zusätzlichen Therapieoptionen nicht erlaubt waren, weil sie einen Einfluss auf die Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit der Studieninterventionen haben könnten (Studienprotokoll im Appendix von [8]).

419 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 den beiden Studienarmen randomisiert zugeteilt: 210 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Nivolumab und 209 einer Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel. Die Zuteilung der Patientinnen und Patienten auf die Studienarme wurde stratifiziert nach Region (Japan vs. Rest der Welt), Anzahl der Organe mit Metastasen (≤ 1 vs. ≥ 2) und PD-L1-Expression ($< 1\%$ oder unbestimmt vs. $\geq 1\%$). Ein Wechsel zwischen Docetaxel und Paclitaxel war nicht möglich. Es liegen keine Angaben dazu vor, ob ein Wechsel zwischen Nivolumab und Vergleichsarm möglich war.

Die Behandlung mit Nivolumab erfolgte in Zyklen von 6 Wochen. Docetaxel wurde in 3-Wochen-Zyklen und Paclitaxel in Zyklen von 6 Wochen Behandlung zuzüglich 2 Wochen ohne Studienmedikation verabreicht. Die Behandlung erfolgte jeweils bis zur Krankheitsprogression (nach einer Krankheitsprogression war eine Fortführung der Therapie mit Zustimmung der Patientin / des Patienten möglich, im Nivolumab-Arm bestand diese Option nur bei der 1. Krankheitsprogression), inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientinnen und Patienten. Die Dosierung von Nivolumab erfolgte gemäß Fachinformation [10], eine Dosisanpassung – beispielsweise aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UEs) – war jedoch nicht vorgesehen. Docetaxel und Paclitaxel sind nicht zur Behandlung eines Ösophaguskarzinoms zugelassen [11,12], dennoch werden sie gemäß Leitlinie [13] als mögliche Zweitlinientherapien in einer palliativen Situation genannt.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, weitere patientenrelevante Endpunkte waren der Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse.

Nachbeobachtung

Tabelle 4 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 4: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. BSC

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
ATTRACTION-3	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis Studienende
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	bis Studienende
Nebenwirkungen	
UEs	bis 28 Tage nach Behandlungsende oder (bei Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Nachbeobachtung an einem UE leiden oder bei denen ein UE zum Abbruch geführt hat) bis zur Lösung, Verbesserung oder Stabilisierung des UE
SUEs, immunvermittelte UEs	bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 bzw. 100 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie ATTRACTION-3.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab N^a = 210	Docetaxel oder Paclitaxel N^a = 209
ATTRACTION-3		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (9)	65 (9)
Geschlecht [w / m], %	15 / 85	11 / 89
Abstammung, n (%)		
asiatisch	201 (95,7)	200 (95,7)
kaukasisch	9 (4,3)	9 (4,3)
ECOG-PS, n (%)		
0	101 (48,1)	107 (51,2)
1	109 (51,9)	102 (48,8)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	8,70 (12,20)	7,28 (5,70)
Krankheitsstadium: TNM-Klassifikation bei Randomisierung, n (%)		
I–III	11 (5,2)	18 (8,6)
IV	172 (81,9)	168 (80,4)
unbekannt	27 (12,9)	23 (11,0)
Rezidiv, n (%)		
nein	107 (51,0)	120 (57,4)
ja	103 (49,0)	89 (42,6)
Anzahl Organe mit Metastasen (eCRF), n (%)		
≤ 1	85 (40,5)	86 (41,1)
≥ 2	125 (59,5)	122 (58,4)
fehlend	0 (0)	1 (0,5)
vorherige Operation, n (%)		
ja	111 (52,9)	94 (45,0)
vorherige Radiotherapie, n (%)		
ja	153 (72,9)	142 (67,9)
PD-L1 Expressionsstatus (IWRS), n (%)		
≥ 1	101 (48,1)	101 (48,3)
< 1 oder nicht bestimmbar	109 (51,9)	108 (51,7)
Therapieabbruch, n (%)	193 (92,3)	205 (98,6)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.		
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eCRF: Electronic Case Report Form (Elektronischer Prüfbogen); IWRS: Interactive Web Response System; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNM: Tumor Nodus Metastasen; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen der Studie ATTRACTION-3 überwiegend vergleichbar. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren im Mittel 63 bzw. 65 Jahre alt und zu 85 % bzw. 89 % männlich. Die meisten der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (96 %) waren asiatischer Abstammung und bei gut 80 % wurde bei Randomisierung die Erkrankung dem Krankheitsstadium IV gemäß Tumor-Nodus-Metastasen(TNM)-Klassifikation zugeordnet. Weniger als der Hälfte der Patientinnen und Patienten litten an einer rezidivierenden Erkrankung. Seit der Erstdiagnose waren zum Zeitpunkt der Randomisierung im Mittel knapp 9 Monate bei Patientinnen und Patienten im Nivolumab-Arm und gut 7 Monate im Docetaxel-oder-Paclitaxel-Arm vergangen.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 6 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Nivolumab	Docetaxel oder Paclitaxel
ATTRACTION-3		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 209	N = 208
Median [Min; Max]	2,56 [0,0; 29,2]	2,56 [0,0; 21,4]
Mittelwert (SD)	4,89 (5,90)	3,33 (3,31)
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 210	N = 209
Gesamtüberleben ^a		
Median [Min; Max]	10,55 [0,4; 33,8]	8,02 [0,6; 34,1]
Mittelwert (SD)	12,01 (8,36)	10,21 (7,25)
Morbidität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. die Berechnung der Beobachtungsdauer erfolgte gemäß: (Datum des Todes bzw. des letzten bestätigten Überlebens – Datum der Randomisierung + 1) / 30,4375 k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer ist in der Studie ATTRACTION-3 in beiden Behandlungsarmen gleich, während die mittlere Behandlungsdauer im Vergleichsarm knapp 70 % der mittleren Behandlungsdauer im Nivolumab-Arm beträgt. Zu den Beobachtungsdauern in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben vor.

Folgetherapien

Tabelle 7 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 7: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab N = 210	Docetaxel oder Paclitaxel N = 209
ATTRACTION-3		
Gesamt	119 (56,7)	115 (55,0)
Nachfolgende Bestrahlung	30 (14,3)	23 (11,0)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff	7 (3,3)	15 (7,2)
Nachfolgende systemische Therapie	112 (53,3)	99 (47,4)
Sklerosierende Substanzen	1 (0,5)	0 (0)
Talkum	1 (0,5)	0 (0)
Antimetabolite	2 (1,0)	4 (1,9)
Calciumfolinat	2 (1,0)	4 (1,9)
Bisphosphonate	1 (0,5)	0 (0)
Zolendronsäure	1 (0,5)	0 (0)
Fluoropyrimidine	24 (11,4)	39 (18,7)
Capecitabin	1 (0,5)	0 (0)
Fluorouracil	12 (5,7)	13 (6,2)
Gimeracil/Oteracil/Tegafur	13 (6,2)	28 (13,4)
Tegafur	0 (0)	1 (0,5)
Folsäureantagonisten	2 (1,0)	5 (2,4)
Methotrexat	2 (1,0)	4 (1,9)
Methotrexat Natrium	0 (0)	1 (0,5)
Immuntherapie	1 (0,5)	13 (6,2)
Durvalumab	0 (0)	3 (1,4)
Ipilimumab	0 (0)	1 (0,5)
Lambrolizumab	0 (0)	4 (1,9)
Nivolumab	1 (0,5)	7 (3,3)
Tremelimumab	0 (0)	3 (1,4)
Weitere Antikörper	2 (1,0)	3 (1,4)
Bevacizumab	0 (0)	3 (1,4)
Cetuximab	2 (1,0)	0 (0)
Andere systemische Therapien	11 (5,2)	28 (13,4)
Buparlisib	0 (0)	1 (0,5)
Cyclophosphamid	2 (1,0)	1 (0,5)
Doxorubicin	0 (0)	1 (0,5)
Erlotinib	0 (0)	1 (0,5)
Etoposid	1 (0,5)	6 (2,9)
Gemcitabin Hydrochlorid	1 (0,5)	2 (1,0)
Irinotecan Hydrochlorid	2 (1,0)	5 (2,4)
Mitomycin	0 (0)	2 (1,0)
Vinorelbin Tartrat	3 (1,4)	4 (1,9)
Andere	3 (1,4)	10 (4,8)

Tabelle 7: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab N = 210	Docetaxel oder Paclitaxel N = 209
Platinbasierte Therapie	20 (9,5)	22 (10,5)
Carboplatin	3 (1,4)	4 (1,9)
Cisplatin	14 (6,7)	12 (5,7)
Nedaplatin	4 (1,9)	8 (3,8)
Oxaliplatin	2 (1,0)	1 (0,5)
Folsäuremangel		
Folinsäure	1 (0,5)	0 (0)
Taxane	100 (47,6)	43 (20,6)
Docetaxel	44 (21,0)	15 (7,2)
Paclitaxel	75 (35,7)	29 (13,9)

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In der Studie ATTRACTION-3 waren keine Einschränkungen hinsichtlich möglicher Folgetherapien vorgegeben.

In beiden Studienarmen erhielt gut die Hälfte der Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie, die in den meisten Fällen auch mindestens 1 systemische Therapie beinhaltet. Bestrahlung und chirurgische Eingriffe, die Bestandteil einer multimodalen BSC sind; wurden nach Beendigung der Studienmedikation in 14 % und 3 % der Patientinnen und Patienten der Nivolumabgruppe und in 11 % und 7 % der Patientinnen und Patienten der Docetaxel oder Paclitaxel-Gruppe eingesetzt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 8 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 8: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ATTRACTION-3	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie ATTRACTION-3 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.2 Studienergebnisse

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In diesem Addendum werden für die Studie ATTRACTION-3 folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand, gemessen anhand der European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie ATTRACTION-3 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. BSC

Studie	Endpunkte						
	Gesamtiüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	SUEs	Schwere UE ^s ^a	Abbruch wegen UEs	immunvermittelte UEs	Weitere spezifische UE ^s ^{a, c}
ATTRACTION-3	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>b. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe unten</p> <p>c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Stomatitis (PT, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Alopezie (PT, UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs), Febrile Neutropenie (PT, SUEs), Hyponatriämie (PT, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs).</p> <p>BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: nein; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>							

Anmerkung zu Nebenwirkungen

- Immunvermittelte UEs wurden in der Studie ATTRACTION-3 auf Basis ausgewählter UEs erhoben, für deren Therapie (mit einzelnen Ausnahmen) die Gabe immunmodulierender Arzneimittel erfolgte. Diese Operationalisierung stellt keine messichere Operationalisierung für immunvermittelte Nebenwirkungen dar, da sie nicht gewährleistet, dass alle immunvermittelten Ereignisse erfasst werden. So werden beispielsweise UEs, die aufgrund ihres Schweregrades keinen systemischen Einsatz von Kortikosteroiden erfordern, nicht vollständig erfasst. Eine valide Operationalisierung für immunvermittelte UEs fehlt daher.

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 10 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Weitere spezifische UEs ^{a, b}
ATTRACTION-3	N	N	H ^c	H ^d	H ^d	N ^e	– ^f	H ^{d, g}

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Stomatitis (PT, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Alopezie (PT, UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs), Febrile Neutropenie (PT, SUEs), Hyponatriämie (PT, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs).
c. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %), im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen sowie fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
f. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1
g. bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

In Übereinstimmung mit dem pU wird das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig und das der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schweren UEs sowie spezifischen UEs als hoch bewertet. Bei den genannten Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Bei nicht schwerwiegenden und nicht schweren spezifischen UEs ist die fehlende Verblindung ein zusätzlicher Grund für das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ist allein wegen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch hoch.

Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als hoch bewertet. Zum einen blieb ein hoher Anteil

(> 10 %) von Patientinnen und Patienten in der Auswertung unberücksichtigt, weil für sie kein Ausgangswert zu Studienbeginn oder kein weiterer Wert im Studienverlauf vorlag. Bei den Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung eingingen, lag zudem ein sinkender Rücklauf von Fragebogen vor. Zu Woche 24 liegen bezogen auf die Randomisierten abzüglich Verstorbener für weniger als 50 % der Patientinnen und Patienten Erhebungen vor und der Anteil unterscheidet sich zwischen den Armen schätzungsweise um mehr als 15 Prozentpunkte. Die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung stellt einen weiteren Grund für das hohe Verzerrungspotenzial dar.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab mit Docetaxel oder Paclitaxel bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A, Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel oder Paclitaxel		Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ATTRACTION-3					
Mortalität					
Gesamtüberleben	210	10,91 [9,23; 13,34] 160 (76,2)	209	8,38 [7,20; 9,86] 173 (82,8)	0,77 [0,62; 0,96]; 0,019
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	210	n. e. [9,92; n. b.] 51 (24,3)	209	4,34 [3,02; 12,48] 78 (37,3)	0,62 [0,43; 0,88]; 0,008
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Studie nicht untersucht.					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^b	209	0,46 [0,30; 0,53] 190 (90,9)	208	0,26 [0,20; 0,26] 206 (99,0)	–
SUEs ^b	209	20,34 [8,11; n. b.] 79 (37,8)	208	11,10 [6,93; n. b.] 88 (42,3)	0,79 [0,58; 1,07]; 0,123
schwere UEs ^{b, c}	209	7,62 [5,39; n. b.] 99 (47,4)	208	0,71 [0,49; 0,99] 159 (76,4)	0,36 [0,28; 0,47]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^b	209	n. e. 30 (14,4)	208	n. e. 33 (15,9)	0,84 [0,51; 1,38]; 0,485
Spezifische UEs					
Immunvermittelte UEs	keine verwertbaren Daten				
Stomatitis (PT, UEs)	209	n. e. 9 (4,3)	208	n. e. 26 (12,5)	0,32 [0,15; 0,68]; 0,002
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs)	209	12,06 [7,06; n. b.] 86 (41,1)	208	1,41 [1,02; 2,46] 138 (66,3)	0,46 [0,35; 0,60]; < 0,001
Appetit vermindert (PT, UEs)	209	n. e. 44 (21,1)	208	n. e. 72 (34,6)	0,53 [0,37; 0,78]; < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	209	n. e. 5 (2,4)	208	n. e. [0,95; n. b.] 100 (48,1)	0,03 [< 0,01; 0,07]; < 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen (SOC, UEs)	209	22,57 [15,31; 22,57] 38 (18,2)	208	n. e. 59 (28,4)	0,51 [0,33; 0,77]; 0,001

Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel oder Paclitaxel		Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	209	n. e. 27 (12,9)	208	3,48 [2,17; 14,29] 107 (51,4)	0,18 [0,12; 0,28]; < 0,001
Febrile Neutropenie (PT, SUEs)	209	n. e. 2 (1,0)	208	n. e. 17 (8,2)	0,11 [0,03; 0,48]; < 0,001
Hyponatraemie (PT, schwere UEs ^c)	209	n. e. 3 (1,4)	208	n. e. 11 (5,3)	0,28 [0,08; 1,00]; 0,037
Untersuchungen (SOC, schwere UEs ^c)	209	n. e. 25 (12,0)	208	n. e. [7,39; n. b.] 79 (38,0)	0,23 [0,15; 0,36]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^c)	209	n. e. 22 (10,5)	208	n. e. 70 (33,7)	0,25 [0,15; 0,40]; < 0,001

a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test (Gesamtüberleben, Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen) oder Cox-Proportional-Hazards-Modell (Gesundheitszustand); jeweils stratifiziert nach Region (Japan / Rest der Welt), Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1 / ≥ 2) und PD-L1-Expression gemäß IWRS (≥ 1 % / < 1 % oder unbestimmt); beim Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zusätzlich mit dem Ausgangswert als Kovariate

b. ausschließlich der MedDRA PTs „Lymphangiosis carcinomatosa“, „Progression einer boesartigen Neubildung“ und „Lymphknotenmetastasen“

c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; IWRS: Interactive Web Response System; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie ATTRACTION-3 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in der Studie ATTRACTION-3 mit der EQ-5D VAS erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ATTRACTION-3 wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor, wobei sich für beide Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab zeigt (siehe Abschnitt 2.2.4).

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Für Stomatitis (UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Appetit vermindert (UEs), Alopezie (UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs), Erkrankungen des Nervensystems (UEs), febrile Neutropenie (SUEs), Hyponatriaemie (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für das vorliegende Addendum werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen zu den Subgruppen sind in Abbildung 16 und Abbildung 17 in Anhang A dargestellt.

Tabelle 12: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nivolumab		Docetaxel oder Paclitaxel		Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
ATTRACTION-3						
Schwere UEs^{c, d}						
Alter						
< 65 Jahre	112	6,80 [4,24; 20,07] 56 (50,0)	85	2,17 [0,72; 4,24] 57 (67,1)	0,53 [0,37; 0,78]	< 0,001
≥ 65 Jahre	97	9,49 [4,63; n. b.] 43 (44,3)	123	0,49 [0,49; 0,66] 102 (82,9)	0,27 [0,19; 0,40]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,004 ^e
a. Cox-Proportional-Hazards-Modell; unstratifiziert b. Log-Rank-Test; unstratifiziert c. ausschließlich der MedDRA PTs „Lymphangiosis carcinomatosa“, „Progression einer boesartigen Neubildung“ und „Lymphknotenmetastasen“ d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 e. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm; unstratifiziert HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Nebenwirkungen

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für beide Subgruppen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Ösophaguskarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-121_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; hier: Wirkstoff Nivolumab (D-618); stenografisches Wortprotokoll [online]. 2021 [Zugriff: 08.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-635/2021-05-10_%20Wortprotokoll_Nivolumab_D-618.pdf.
3. BMS. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1087: Nivolumab (Ösophaguskarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/635/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Ono Pharmaceutical. Study of Nivolumab in Unresectable Advanced or Recurrent Esophageal Cancer (CENTRAL: Clinicaltrials.gov: NCT02569242) [online]. 2020. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02037932/full>.
5. Ono Pharmaceutical. A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs (EUCTR2015-003339-36) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003339-36.
6. Ono Pharmaceutical. A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs (CENTRAL: EUCTR2015-003339-36-GB) [online]. 2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01823201/full>.
7. Ono Pharmaceutical. A phase III study of ONO-4538 (CENTRAL: JPRN-JapicCTI-153026) [online]. 2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01839282/full>.
8. Kato K, Cho BC, Takahashi M et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(11): 1506-1517. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30626-6](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30626-6).
9. European Medicines Agency. Opdivo: Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 07.01.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

10. Bristol Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Sanofi Genzyme. TAXOTERE 20 mg/1 ml, TAXOTERE 80 mg/4 ml, TAXOTERE 160 mg/8 ml [online]. 2020 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Celgene. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 2021 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Langversion 2.0 [online]. 2018 [Zugriff: 08.01.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023OLI_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2019-01.pdf.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ATTRACTION-3

A.1 Mortalität

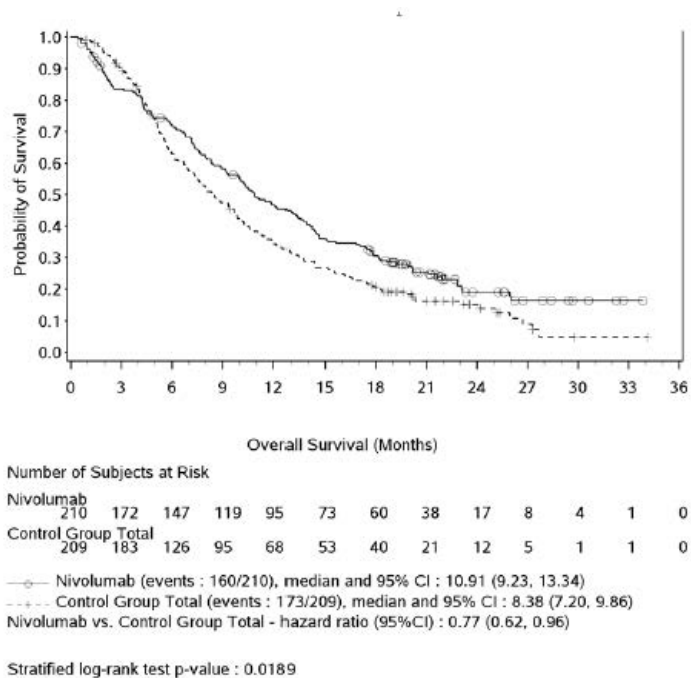
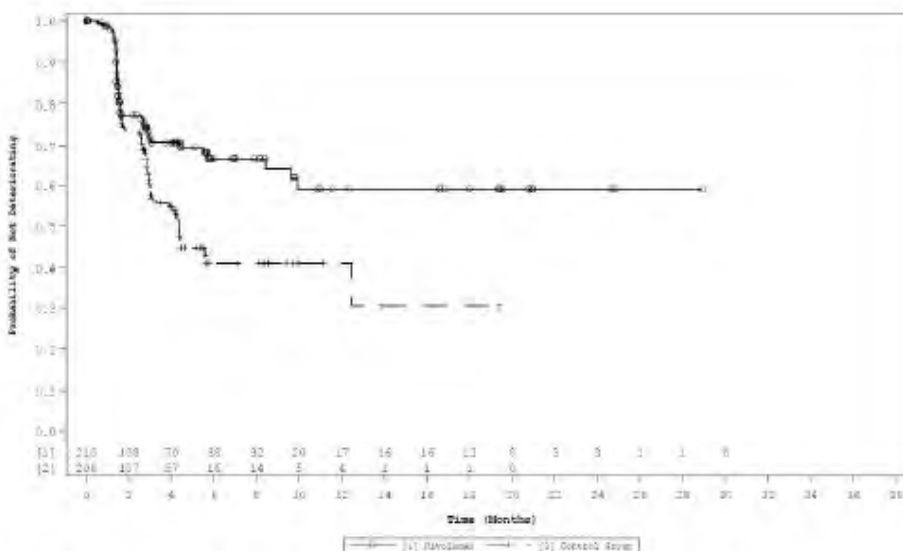


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben

A.2 Morbidität



Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS (MID = 15) aus ATTRACTION-3

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)

A.3 Nebenwirkungen

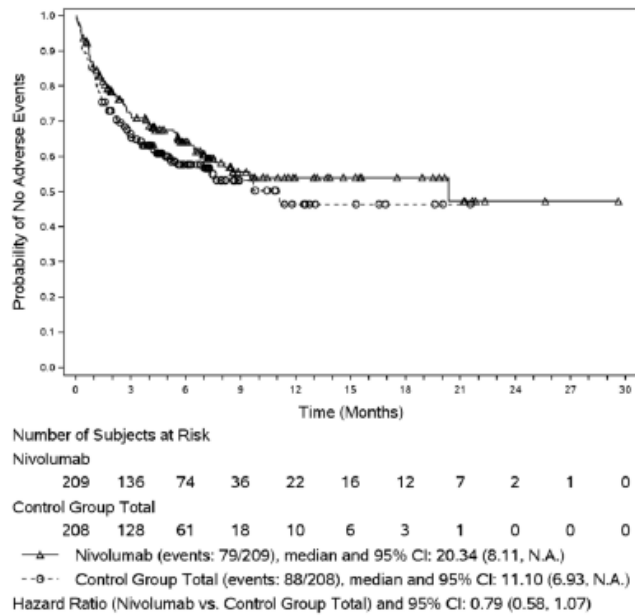


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs

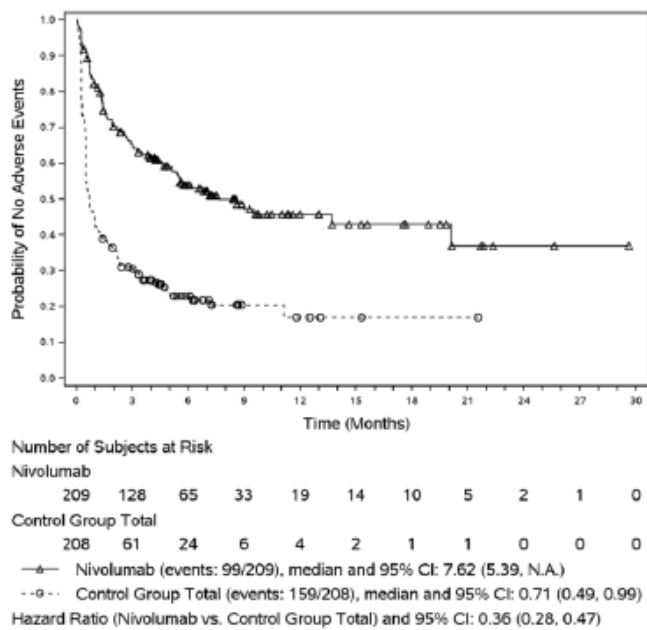


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

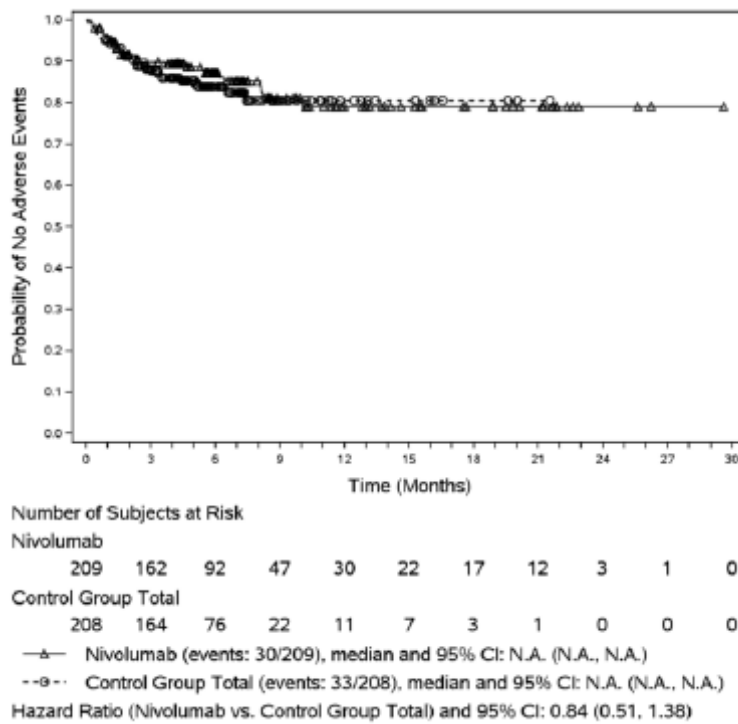


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs

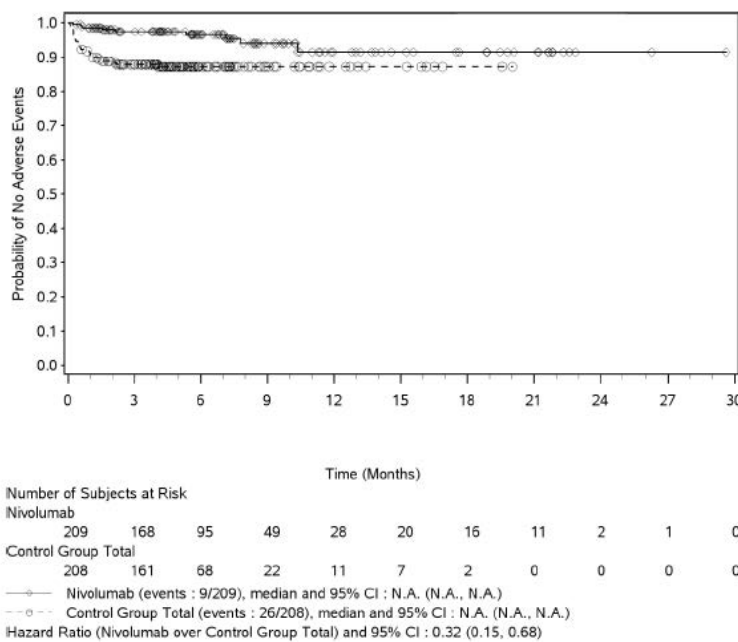
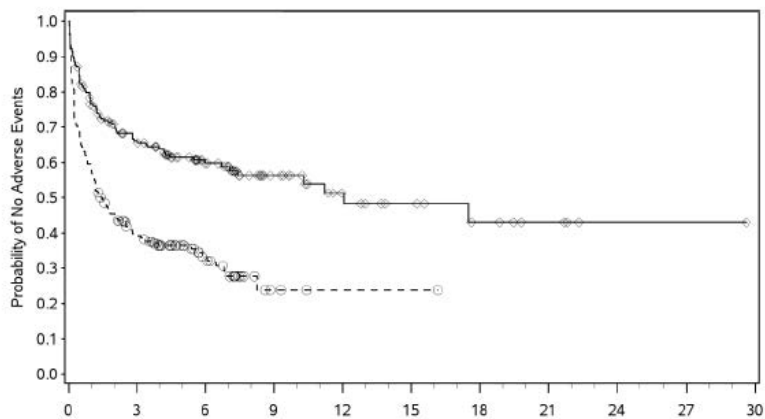


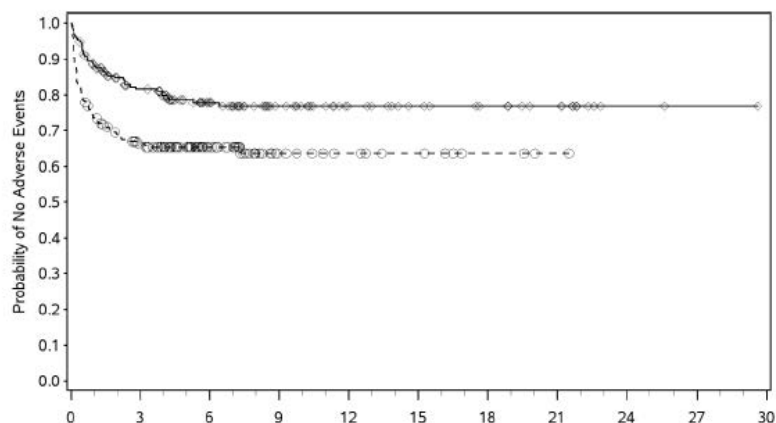
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stomatitis (PT, UEs)



Number of Subjects at Risk		Time (Months)										
Nivolumab												
209	123	63	30	17	11	7	4	1	1	0		
Control Group Total												
208	73	26	3	1	1	0	0	0	0	0		

—○— Nivolumab (events : 86/209), median and 95% CI : 12.06 (7.06, N.A.)
 - -○- - Control Group Total (events : 138/208), median and 95% CI : 1.41 (1.02, 2.46)
 Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.46 (0.35, 0.60)

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs)



Number of Subjects at Risk		Time (Months)										
Nivolumab												
209	147	81	46	27	19	15	11	2	1	0		
Control Group Total												
208	127	60	15	10	7	3	1	0	0	0		

—○— Nivolumab (events : 44/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
 - -○- - Control Group Total (events : 72/208), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
 Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.53 (0.37, 0.78)

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs)

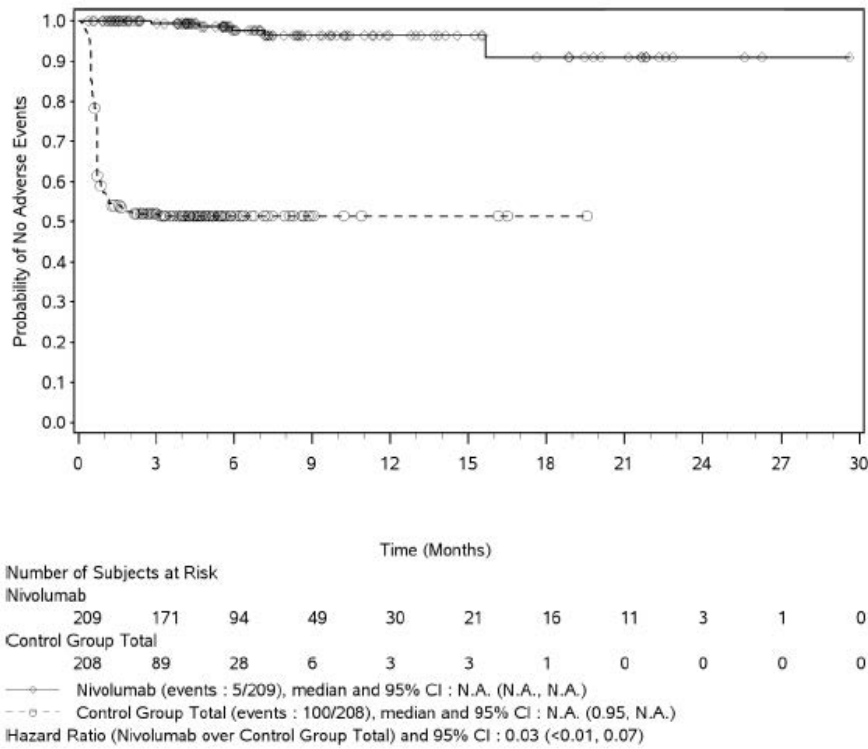


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Alopezie (PT, UEs)

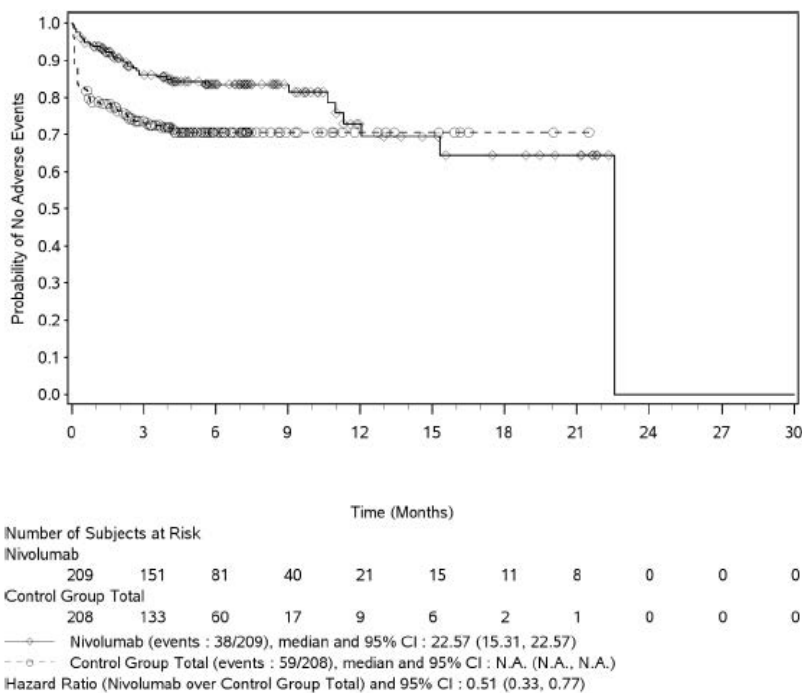
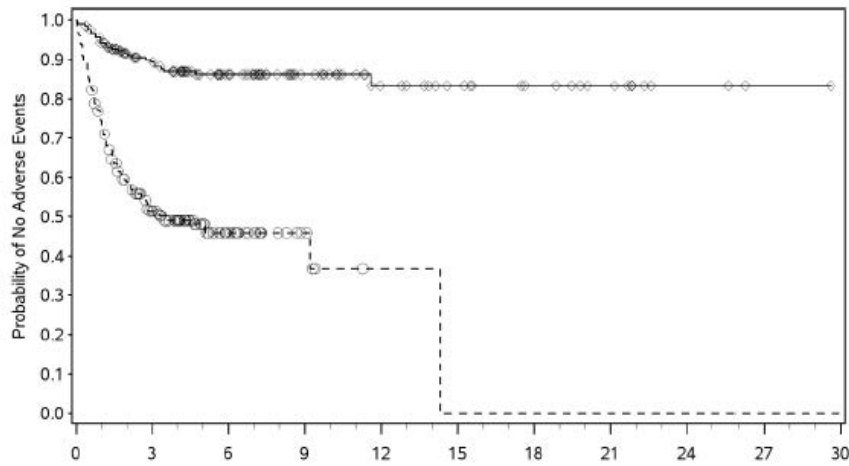


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, UEs)

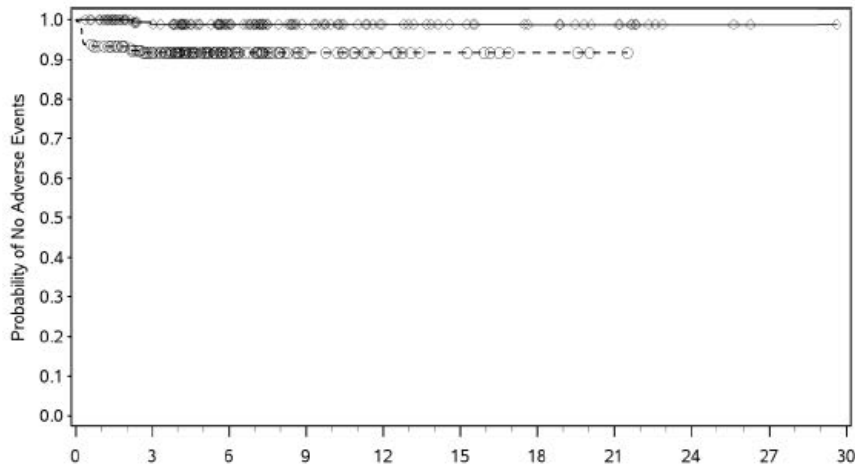


Time (Months)

Number of Subjects at Risk											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab	209	156	86	44	26	18	13	9	3	1	0
Control Group Total	208	90	27	6	1	0	0	0	0	0	0

—○— Nivolumab (events : 27/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
 - -○- - Control Group Total (events : 107/208), median and 95% CI : 3.48 (2.17, 14.29)
 Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.18 (0.12, 0.28)

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)

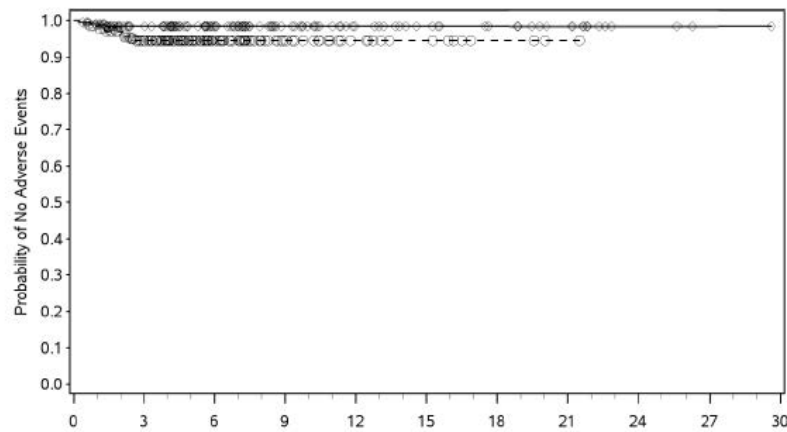


Time (Months)

Number of Subjects at Risk											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab	209	170	97	51	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	167	78	22	13	8	3	1	0	0	0

—○— Nivolumab (events : 2/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
 - -○- - Control Group Total (events : 17/208), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
 Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.11 (0.03, 0.48)

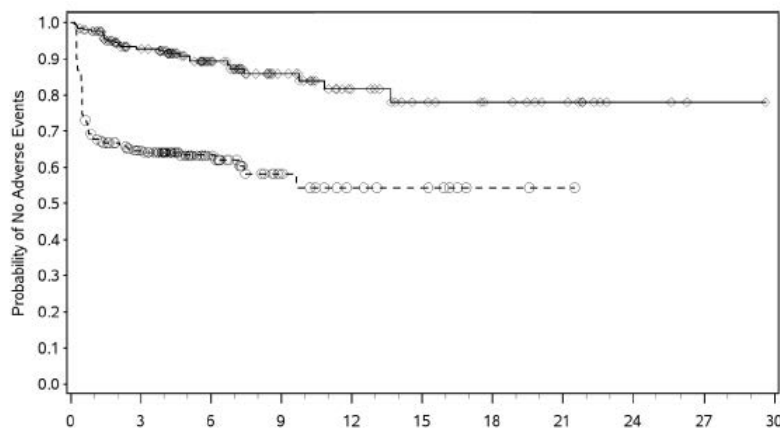
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Febrile Neutropenie (PT, SUEs)



		Time (Months)										
Number of Subjects at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab	209	169	96	51	31	22	17	12	3	1	0	0
Control Group Total	208	172	82	25	13	8	3	1	0	0	0	0

—○— Nivolumab (events : 3/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
 - -○- - Control Group Total (events : 11/208), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
 Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.28 (0.08, 1.00)

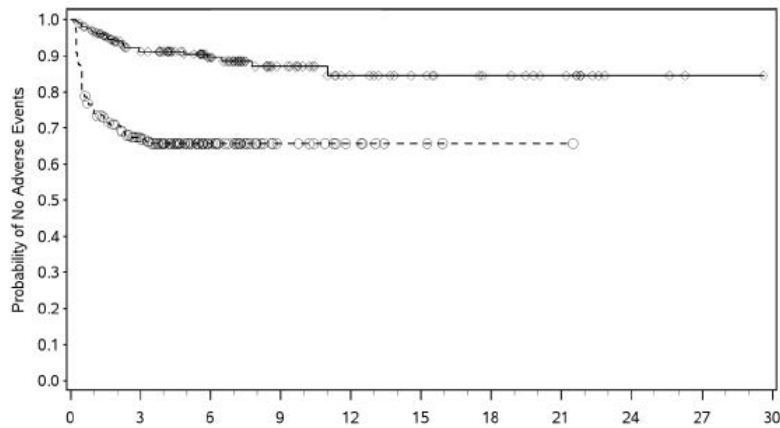
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hyponatremie (PT, schwere UEs)



		Time (Months)										
Number of Subjects at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab	209	161	90	48	28	18	14	10	3	1	0	0
Control Group Total	208	119	51	16	9	7	2	1	0	0	0	0

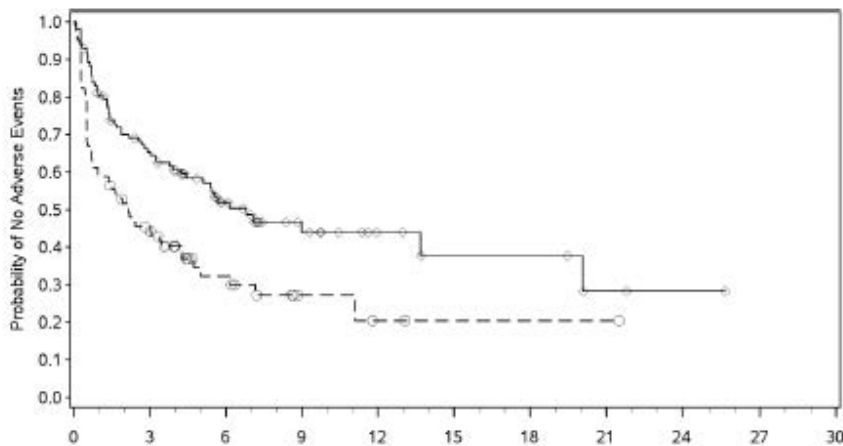
—○— Nivolumab (events : 25/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
 - -○- - Control Group Total (events : 79/208), median and 95% CI : N.A. (7.39, N.A.)
 Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.23 (0.15, 0.36)

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs)



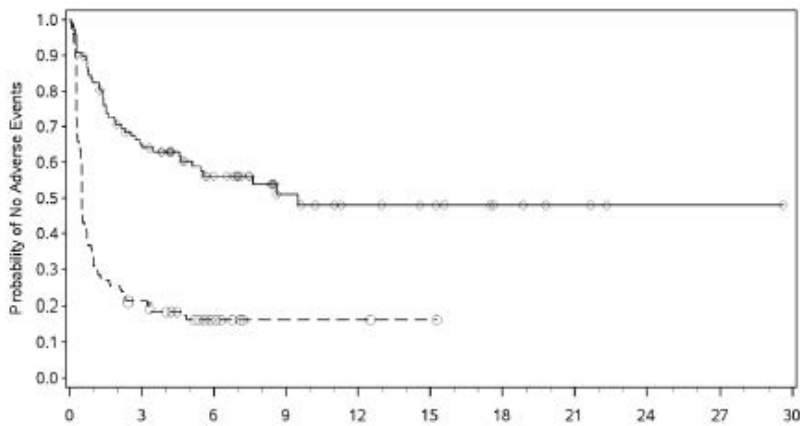
		Time (Months)												
Number of Subjects at Risk														
Nivolumab		209	161	92	47	28	20	15	11	3	1	0		
Control Group Total		208	122	55	14	7	3	1	1	0	0	0		
—○— Nivolumab (events : 22/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)														
- -○- - Control Group Total (events : 70/208), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)														
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.25 (0.15, 0.40)														

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)



		Time (Months)												
Number of Subjects at Risk														
Nivolumab		112	69	33	16	8	5	5	2	1	0	0		
Control Group Total		85	36	14	4	2	1	1	1	0	0	0		
—○— Nivolumab (events : 56/112), median and 95% CI : 6.80 (4.24, 20.07)														
- -○- - Control Group Total (events : 57/85), median and 95% CI : 2.17 (0.72, 4.24)														
Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI : 0.53 (0.37, 0.78)														

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe <65 Jahre



	Time (Months)										
Number of Subjects at Risk											
Nivolumab	97	59	32	17	11	9	5	3	1	1	0
Control Group Total	123	25	10	2	2	1	0	0	0	0	0

—○— Nivolumab (events : 43/97), median and 95% CI : 9.49 (4.63, N.A.)
 - -○- Control Group Total (events : 102/123), median and 95% CI : 0.49 (0.49, 0.66)
 Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI : 0.27 (0.19, 0.40)

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe ≥ 65 Jahre

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, / und SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 13: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 209	Docetaxel oder Paclitaxel N = 208
SOC^b PT^b		
ATTRACTION-3		
Gesamtrate UEs^c	190 (90,9)	206 (99,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	116 (55,5)	128 (61,5)
Diarrhoe	40 (19,1)	38 (18,3)
Obstipation	37 (17,7)	40 (19,2)
Uebelkeit	23 (11,0)	42 (20,2)
Abdominalschmerz	14 (6,7)	11 (5,3)
Dysphagie	14 (6,7)	5 (2,4)
Erbrechen	13 (6,2)	19 (9,1)
Stomatitis	9 (4,3)	26 (12,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	86 (41,1)	138 (66,3)
Fieber	35 (16,7)	42 (20,2)
Ermuedung	20 (9,6)	53 (25,5)
Brustkorbschmerz	14 (6,7)	5 (2,4)
Unwohlsein	13 (6,2)	50 (24,0)
Oedem peripher	7 (3,3)	10 (4,8)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	84 (40,2)	100 (48,1)
Appetit vermindert	44 (21,1)	72 (34,6)
Hyperkalzaemie	14 (6,7)	9 (4,3)
Hypokaliaemie	10 (4,8)	5 (2,4)
Hyponatriaemie	5 (2,4)	12 (5,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	82 (39,2)	83 (39,9)
Husten	34 (16,3)	26 (12,5)
Dyspnoe	15 (7,2)	12 (5,8)
Interstitielle Lungenerkrankung	10 (4,8)	6 (2,9)
Husten mit Auswurf	10 (4,8)	9 (4,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	80 (38,3)	135 (64,9)
Ausschlag	27 (12,9)	38 (18,3)
Pruritus	25 (12,0)	15 (7,2)
Trockene Haut	12 (5,7)	7 (3,4)
Alopezie	5 (2,4)	100 (48,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	74 (35,4)	94 (45,2)
Pneumonie	18 (8,6)	29 (13,9)
Infektion der oberen Atemwege	16 (7,7)	12 (5,8)
Nasopharyngitis	13 (6,2)	9 (4,3)
Lungeninfektion	6 (2,9)	13 (6,3)

Tabelle 13: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 209	Docetaxel oder Paclitaxel N = 208
Untersuchungen	60 (28,7)	124 (59,6)
Aspartataminotransferase erhöht	14 (6,7)	7 (3,4)
Alaninaminotransferase erhöht	13 (6,2)	7 (3,4)
Gewicht erniedrigt	12 (5,7)	11 (5,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	8 (3,8)	21 (10,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (1,9)	77 (37,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	4 (1,9)	72 (34,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	38 (18,2)	59 (28,4)
Arthralgie	11 (5,3)	27 (13,0)
Myalgie	6 (2,9)	22 (10,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	35 (16,7)	104 (50,0)
Anaemie	28 (13,4)	61 (29,3)
Febrile Neutropenie	2 (1,0)	23 (11,1)
Neutropenie	1 (0,5)	40 (19,2)
Leukopenie	0 (0)	19 (9,1)
Endokrine Erkrankungen	27 (12,9)	4 (1,9)
Hypothyreose	21 (10,0)	3 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	27 (12,9)	107 (51,4)
Geschmacksstörung	5 (2,4)	14 (6,7)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (0,5)	46 (22,1)
Periphere Neuropathie	0 (0)	23 (11,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	22 (10,5)	10 (4,8)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (9,6)	23 (11,1)
Schlaflosigkeit	12 (5,7)	14 (6,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18 (8,6)	7 (3,4)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (7,2)	9 (4,3)
Gefaesserkrankungen	14 (6,7)	17 (8,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	12 (5,7)	2 (1,0)
Augenerkrankungen	8 (3,8)	12 (5,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
c. einschließlich der MedDRA PTs „Lymphangiosis carcinomatosa“, „Progression einer boesartigen Neubildung“ und „Lymphknotenmetastasen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 14: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 209	Docetaxel oder Paclitaxel N = 208
ATTRACTION-3		
Gesamtrate SUEs^c	80 (38,3)	88 (42,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (12,0)	34 (16,3)
Pneumonie	11 (5,3)	20 (9,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (12,0)	22 (10,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (7,2)	14 (6,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (5,7)	11 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (4,8)	7 (3,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (1,9)	19 (9,1)
Febrile Neutropenie	2 (1,0)	17 (8,2)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. einschließlich der MedDRA PTs „Lymphangiosis carcinomatosa“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Lymphknotenmetastasen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 15: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 209	Docetaxel oder Paclitaxel N = 208
ATTRACTION-3		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	101 (48,3)	159 (76,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	36 (17,2)	38 (18,3)
Appetit vermindert	5 (2,4)	12 (5,8)
Hyponatriämie	3 (1,4)	11 (5,3)
Untersuchungen	25 (12,0)	79 (38,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	5 (2,4)	15 (7,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,5)	59 (28,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,5)	46 (22,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (11,0)	33 (15,9)
Pneumonie	8 (3,8)	17 (8,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (10,5)	70 (33,7)
Anaemie	19 (9,1)	24 (11,5)
Febrile Neutropenie	2 (1,0)	23 (11,1)
Leukopenie	0 (0)	15 (7,2)
Neutropenie	0 (0)	29 (13,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21 (10,0)	22 (10,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (8,1)	17 (8,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (4,3)	13 (6,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>c. einschließlich der MedDRA PTs „Lymphangiosis carcinomatosa“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Lymphknotenmetastasen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 16: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 209	Docetaxel oder Paclitaxel N = 208
SOC^a PT^a		
ATTRACTION-3		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	31 (14,8)	33 (15,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (6,7)	7 (3,4)
Interstitielle Lungenerkrankung	6 (2,9)	3 (1,4)
Pneumonitis	5 (2,4)	2 (1,0)
Pneumothorax	1 (0,5)	0 (0)
Lungenembolie	1 (0,5)	0 (0)
Trachealfistel	1 (0,5)	0 (0)
Dyspnoe	0 (0)	1 (0,5)
Pleuraerguss	0 (0)	1 (0,5)
Aspirationspneumonie	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (2,4)	2 (1,0)
Dysphagie	2 (1,0)	0 (0)
Diarrhoe	1 (0,5)	1 (0,5)
Gastrointestinalblutung	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankung der Speiseröhre	1 (0,5)	0 (0)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (0,5)
Endokrine Erkrankungen	3 (1,4)	0 (0)
Hypothyreose	2 (1,0)	0 (0)
Mangel an adrenocorticotropem Hormon	1 (0,5)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,0)	3 (1,4)
Fieber	1 (0,5)	0 (0)
Ploetzlicher Tod	1 (0,5)	1 (0,5)
Progression einer Erkrankung	0 (0)	1 (0,5)
Ermuedung	0 (0)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (1,0)	0 (0)
Leberfunktion anomal	1 (0,5)	0 (0)
Akute Hepatitis	1 (0,5)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	2 (1,0)	8 (3,8)
Lungeninfektion	1 (0,5)	1 (0,5)
Pneumonie	1 (0,5)	4 (1,9)
Infektioeser Pleuraerguss	0 (0)	2 (1,0)
Sepsis	0 (0)	1 (0,5)

Tabelle 16: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab N = 209	Docetaxel oder Paclitaxel N = 208
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,5)	2 (1,0)
Hyperkalzaemie	1 (0,5)	0 (0)
Kachexie	0 (0)	1 (0,5)
Hyponatraemie	0 (0)	1 (0,5)
Hypophagie	0 (0)	1 (0,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	2 (1,0)
Progression einer boesartigen Neubildung	1 (0,5)	0 (0)
Krebsschmerzen	0 (0)	1 (0,5)
Tumorblutung	0	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,5)	0
Stevens-Johnson-Syndrom	1 (0,5)	0
kein PT zugeordnet	1 (0,5)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (0,5)
Neutropenie	0 (0)	1 (0,5)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Perikarditis	0 (0)	1 (0,5)
Untersuchungen	0 (0)	3 (1,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	2 (1,0)
Gewicht erniedrigt	0 (0)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	4 (1,9)
Arthralgie	0 (0)	1 (0,5)
Fistel	0 (0)	2 (1,0)
Muskulaere Schwache	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	5 (2,4)
Periphere Neuropathie	0 (0)	2 (1,0)
Neurotoxizitaet	0 (0)	1 (0,5)
Periphere motorische Neuropathie	0 (0)	1 (0,5)
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0)	1 (0,5)
a. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b. einschließlich der MedDRA PTs „Lymphangiosis carcinomatosa“, „Progression einer boesartigen Neubildung“ und „Lymphknotenmetastasen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Morbidität

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel oder Paclitaxel		Nivolumab vs. Docetaxel oder Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ATTRACTION-3					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS Zeit bis zur 1. Verschlechterung)					
7 Punkte	210	4,34 [2,83; 8,21] 85 (40,5)	209	2,73 [1,68; 2,92] 117 (56,0)	0,70 [0,52; 0,93]; 0,013
10 Punkte	210	4,44 [2,89; 8,21] 84 (40,0)	209	2,83 [1,77; 3,02] 112 (53,6)	0,71 [0,53; 0,95]; 0,022
a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach Region (Japan / Rest der Welt), Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1 / ≥ 2) und PD-L1-Expression gemäß IWRS (≥ 1 % / < 1 % oder unbestimmt) und mit dem Ausgangswert als Kovariate					
EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

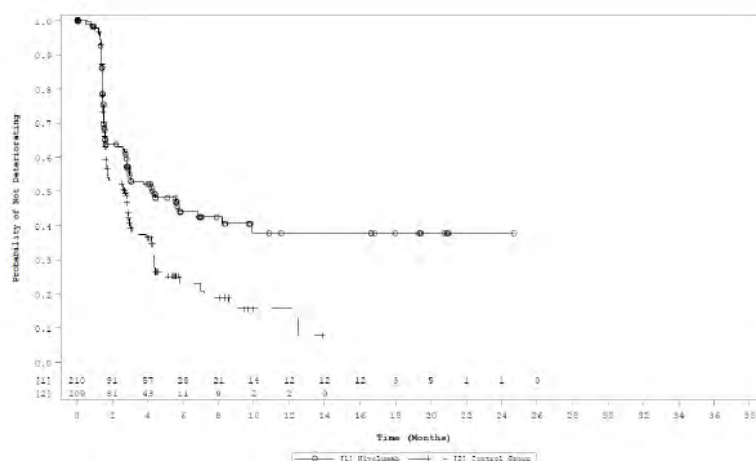


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS (MID = 7) aus ATTRACTION-3

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)

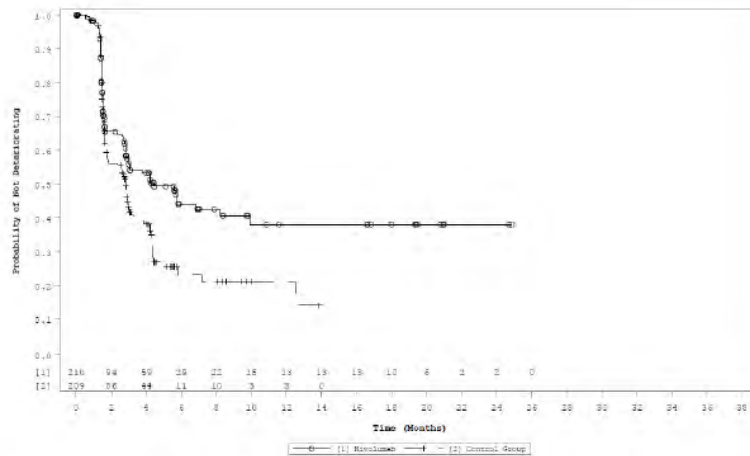


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS (Sensitivitätsanalyse 1 MID = 10) aus ATTRACTION-3

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)