

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 A

*Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren
oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 10.07.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	17
Abkürzungsverzeichnis	19
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	25
4.2 Methodik.....	39
4.2.1 Fragestellung.....	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	40
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	44
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	51
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	81
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	81
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	85
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	87
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	89
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	112
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	114
4.3.1.3.1 A1: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-positive Patienten, Vergleich mit Vemurafenib.....	115
4.3.1.3.2 A2-1: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten, Vergleich mit DTIC – CA209-066.....	115
4.3.1.3.2.1 Endpunkte – CA209-066.....	115
4.3.1.3.2.1.1 Endpunkt Mortalität.....	115

4.3.1.3.2.1.2	Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30.....	128
4.3.1.3.2.1.3	Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.....	133
4.3.1.3.2.1.4	Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D.....	138
4.3.1.3.2.1.5	Endpunkte Verträglichkeit.....	145
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen – CA209-066.....	154
4.3.1.3.2.2.1	Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS).....	158
4.3.1.3.2.2.2	Subgruppenanalysen für Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 ...	164
4.3.1.3.2.2.3	Subgruppenanalysen für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	218
4.3.1.3.2.2.4	Subgruppenanalysen für Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D.....	253
4.3.1.3.2.2.5	Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit.....	291
4.3.1.3.2.2.6	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – CA209-066.....	312
4.3.1.3.3	A2-2: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten, Vergleich mit Ipilimumab – CA209-067	317
4.3.1.3.3.1	Endpunkte – CA209-067	317
4.3.1.3.3.1.1	Endpunkt Mortalität.....	317
4.3.1.3.3.1.2	Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30.....	327
4.3.1.3.3.1.3	Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.....	332
4.3.1.3.3.1.4	Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D.....	337
4.3.1.3.3.1.5	Endpunkte Verträglichkeit.....	344
4.3.1.3.3.2	Subgruppenanalysen – CA209-067	352
4.3.1.3.3.2.1	Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität.....	356
4.3.1.3.3.2.2	Subgruppenanalysen für Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 ...	362
4.3.1.3.3.2.3	Subgruppenanalysen für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	413
4.3.1.3.3.2.4	Subgruppenanalysen für Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D.....	445
4.3.1.3.3.2.5	Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit.....	484
4.3.1.3.3.2.6	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – CA209-067	503
4.3.1.3.4	A3: Vorbehandelte Patienten, Vergleich mit patientenindividueller Therapie.....	508
4.3.1.3.4.1	Endpunkte	513
4.3.1.3.4.2	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	513
4.3.1.3.5	A3*: Ipilimumab-vorbehandelte Patienten, Vergleich mit DTIC, CA209-037	513
4.3.1.3.5.1	Endpunkte – CA209-037	514
4.3.1.3.5.1.1	Endpunkt Mortalität.....	514

4.3.1.3.5.1.2	Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30.....	530
4.3.1.3.5.1.3	Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.....	536
4.3.1.3.5.1.4	Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D.....	540
4.3.1.3.5.1.5	Endpunkte Verträglichkeit.....	546
4.3.1.3.5.2	Subgruppenanalysen – CA209-037	555
4.3.1.3.5.2.1	Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität.....	558
4.3.1.3.5.2.2	Subgruppenanalysen für Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 ...	571
4.3.1.3.5.2.3	Subgruppenanalysen für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	623
4.3.1.3.5.2.4	Subgruppenanalysen für Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D.....	656
4.3.1.3.5.2.5	Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit.....	695
4.3.1.3.5.2.6	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – CA209-037	715
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	721
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	721
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	721
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	721
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	725
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	728
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	729
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	730
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen der Studien für indirekte Vergleiche	730
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studien für indirekte Vergleiche.....	743
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen – Therapienaive BRAF-V600-Mutation-positive Patienten (A1)	743
4.3.2.1.3.1	Endpunkt Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT.....	743
4.3.2.1.3.2	Endpunkt Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT.....	752
4.3.2.1.3.3	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	758
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	768
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	768
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	768
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	769
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	769
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	770
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	770
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	770
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	771
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	771

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	771
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	772
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	772
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	774
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	774
4.4.1.1	A1: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-positive Patienten, indirekter Vergleich mit Vemurafenib	774
4.4.1.2	Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten	775
4.4.1.3	A3: Vorbehandelte Patienten, Vergleich mit patientenindividueller Therapie	778
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	779
4.4.2.1	A1: Therapienaive BRAF-V600-positive Patienten, indirekter Vergleich mit Vemurafenib	779
4.4.2.2	A2: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten	781
4.4.2.3	A3: Vorbehandelte Patienten	786
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	790
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	790
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	790
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	793
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	793
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	794
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	796
4.7	Referenzliste.....	797
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		805
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		811
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		817
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		819
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		838
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		889

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Einschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung	25
Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich – Therapienaive BRAF-V600-Mutation-positive Patienten	29
Tabelle 4-3: Zusammenfassung A2-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-066 – Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (Vergleich mit DTIC)	31
Tabelle 4-4: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-067 – Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (A2-2: Vergleich mit Ipilimumab)	32
Tabelle 4-5: Zusammenfassung vorbehandelte Patienten: Übertragung des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven Patienten auf Endpunktebene.....	34
Tabelle 4-6: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven Patienten gegenüber den bei vorbehandelten Patienten relevanten ZVT	38
Tabelle 4-7: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung	42
Tabelle 4-8: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen bei Fragestellung A1 (RCT CA209-066, BRIM3)	64
Tabelle 4-9: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen bei Fragestellung A2-1 (RCT CA209-066).....	65
Tabelle 4-10: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen bei Vergleich A2-2 (RCT CA209-067).....	68
Tabelle 4-11: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen bei Fragestellung A3* (RCT CA209-037).....	71
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94

Tabelle 4-19: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT.....	114
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität	116
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in CA209-066.....	117
Tabelle 4-24: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-066	117
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)....	120
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)	122
Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)	122
Tabelle 4-28: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse für Prüfarztbestätigte objektive Ansprechrates (ORR) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1).....	125
Tabelle 4-29: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zum Prüfarztbestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)	126
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30.....	128
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome, EORTC-QLQ-C30) in CA209-066.....	129
Tabelle 4-32: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-066 (Fragestellung A2-1)	130
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	131
Tabelle 4-34: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.....	133
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in CA209-066	134
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	135
Tabelle 4-37: Operationalisierung von generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D	138
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für generische Lebensqualität (EQ-5D) CA209-066.....	139
Tabelle 4-39: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-066 (Fragestellung A2-1)	140
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	141
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)	145

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte Verträglichkeit (UE) in CA209-066.....	147
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.....	149
Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahre	150
Tabelle 4-45: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Zeit bis zum ersten Auftreten des NW	151
Tabelle 4-46: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Zeit bis zum ersten Auftreten des irUE.....	152
Tabelle 4-47: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-066)	154
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)	158
Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	164
Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	170
Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	176
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	182
Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	188
Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	194
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM).....	200
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	206
Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	212
Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM).....	218
Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	224
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	230
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	236

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	242
Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	247
Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D-Indexwert (utility score) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	253
Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für Endpunkt Beweglichkeit/Mobilität gemäß EQ-5D aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	259
Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für Endpunkt Selbstversorgung gemäß EQ-5D aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	264
Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für Endpunkt alltägliche Tätigkeiten gemäß EQ-5D aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	269
Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz/körperliche Beschwerden gemäß EQ-5D aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	274
Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für Endpunkt Angst/Niedergeschlagenheit gemäß EQ-5D aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	280
Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)	285
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE	291
Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE	297
Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE	302
Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE	307
Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität	318
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS)	319
Tabelle 4-77: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-067 (BRAFWt Teilpopulation)	319
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Endpunkt Prüfarzt-bestätigtes progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-067 (Vergleich A2-2)	322
Tabelle 4-79: Zusatzanalyse: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-067 (Vergleich A2-2)	324
Tabelle 4-80: Zusatzanalyse: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-067 (Vergleich A2-2)	325
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	327
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome, EORTC QLQ-C30) in CA209-067	328

Tabelle 4-83: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (Vergleich A2-2)	329
Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	330
Tabelle 4-85: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.....	332
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in CA209-067	333
Tabelle 4-87: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	334
Tabelle 4-88: Operationalisierung von generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D	337
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für generische Lebensqualität (EQ-5D) in CA209-067.....	338
Tabelle 4-90: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (Vergleich A2-2)	339
Tabelle 4-91: Ergebnisse für die Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-067 (Fragestellung A2-2, MMRM)	340
Tabelle 4-92: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)	344
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte Verträglichkeit (UE) in CA209-067.....	346
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.....	348
Tabelle 4-95: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahre	349
Tabelle 4-96: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkte Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des NW.....	350
Tabelle 4-97: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE) aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des irUE	351
Tabelle 4-98: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-067)	353
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-067 (Vergleich A2-2)	356
Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	362
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	368
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	374
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	380

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	386
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	391
Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM).....	396
Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen für Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	401
Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen für Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	407
Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM).....	413
Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	418
Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen für Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	424
Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen für Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	429
Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen für Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Fragestellung A2-2, MMRM)	435
Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen für Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	440
Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D-Indexwert (utility score) aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	445
Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen für Endpunkt Beweglichkeit/Mobilität gemäß EQ-5D aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM).....	450
Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen für Endpunkt Selbstversorgung gemäß EQ-5D aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	456
Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen für Endpunkt alltägliche Tätigkeiten gemäß EQ-5D aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM).....	462
Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz/körperliche Beschwerden gemäß EQ-5D aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	468
Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen für Endpunkt Angst/Niedergeschlagenheit gemäß EQ-5D aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	473
Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)	478
Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.....	484
Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.....	489

Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE	494
Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.....	499
Tabelle 4-126: Übersicht des Wirksamkeitsprofils von Nivolumab in der Dosierung 3 mg/kg bei vorbehandelten Patienten in publizierten Phase-I- und -III-Studien.....	509
Tabelle 4-127: Übersicht des Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils von Nivolumab in der Dosierung 3 mg/kg bei therapienaiven Patienten in Phase-III-Studien	512
Tabelle 4-128: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität	516
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) in CA209-037.....	517
Tabelle 4-130: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-037 (DTIC-Population).....	517
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-037 (A3*).....	520
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-037 (A3*)	522
Tabelle 4-133: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Mortalität aus CA209-037 (A3*).....	523
Tabelle 4-134: Ergebnisse für Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-037 (A3*)	524
Tabelle 4-135: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für IRRC-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-037 für den Datenschnitt der ORR-Analyse vom 20. Mai 2014 – ITT-Population (A3*).....	526
Tabelle 4-136: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse zum IRRC-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-037 für den Datenschnitt der ORR-Analyse vom 20. Mai 2014 – ITT Population (A3*).....	527
Tabelle 4-137: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-037 für den Datenschnitt der Interims-OS-Analyse vom 12. November 2014 – ITT-Population (A3*)	528
Tabelle 4-138: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30.....	530
Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome, EORTC QLQ-C30) in CA209-037.....	531
Tabelle 4-140: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-037 (Fragestellung A3*).....	532
Tabelle 4-141: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-037 (A3*, MMRM)	534
Tabelle 4-142: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.....	536
Tabelle 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in CA209-037	537
Tabelle 4-144: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)	538
Tabelle 4-145: Operationalisierung von generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D	540

Tabelle 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für generische Lebensqualität (EQ-5D) in CA209-037.....	541
Tabelle 4-147: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-037 (A3*)	542
Tabelle 4-148: Ergebnisse für die Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-037 (A3*, MMRM).....	544
Tabelle 4-149: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)	546
Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte Verträglichkeit (UE) in CA209-037.....	548
Tabelle 4-151: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-037 (A3*) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE	550
Tabelle 4-152: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-037 (A3*) – Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahren	551
Tabelle 4-153: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus CA209-037 (A3*) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.....	552
Tabelle 4-154: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE) aus CA209-037 (A3*) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE	553
Tabelle 4-155: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-037)	555
Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität aus CA209-037 (A3*)	559
Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen für Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-037 (Fragestellung A3*).....	565
Tabelle 4-158: Subgruppenanalysen für Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)	571
Tabelle 4-159: Subgruppenanalysen für Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)	577
Tabelle 4-160: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)	583
Tabelle 4-161: Subgruppenanalysen für Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)	589
Tabelle 4-162: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (Fragestellung A3*, MMRM)	595
Tabelle 4-163: Subgruppenanalysen für Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM).....	601
Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen für Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM).....	606
Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen für Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)	612
Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen für Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)	618

Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM).....	623
Tabelle 4-168: Subgruppenanalysen für Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM).....	628
Tabelle 4-169: Subgruppenanalysen für Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)	634
Tabelle 4-170: Subgruppenanalysen für Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM).....	639
Tabelle 4-171: Subgruppenanalysen für Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM).....	644
Tabelle 4-172: Subgruppenanalysen für Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)	650
Tabelle 4-173: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D-Indexwert (utility score) aus CA209-037 (A3*, gemischtes MMRM)	656
Tabelle 4-174: Subgruppenanalysen für Endpunkt Beweglichkeit/Mobilität gemäß EQ-5D aus CA209-037 (A3*, MMRM).....	662
Tabelle 4-175: Subgruppenanalysen für Endpunkt Selbstversorgung gemäß EQ-5D aus CA209-037 (A3*, MMRM)	668
Tabelle 4-176: Subgruppenanalysen für Endpunkt alltägliche Tätigkeiten gemäß EQ-5D aus CA209-037 (A3*, MMRM).....	673
Tabelle 4-177: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz/körperliche Beschwerden gemäß EQ-5D aus CA209-037 (A3*, MMRM).....	679
Tabelle 4-178: Subgruppenanalysen für Endpunkt Angst/Niedergeschlagenheit gemäß EQ-5D aus CA209-037 (A3*, MMRM)	684
Tabelle 4-179: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) aus CA209-037 (A3*, MMRM)	690
Tabelle 4-180: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE aus CA209-037 (A3*) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE	695
Tabelle 4-181: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-037 (A3*) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE	700
Tabelle 4-182: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-037 (A3*) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE	705
Tabelle 4-183: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-037 (A3*) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.....	710
Tabelle 4-184: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche (RCT).....	722
Tabelle 4-185: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche (RCT)	725
Tabelle 4-186: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	728

Tabelle 4-187: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche (RCT).....	729
Tabelle 4-188: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	729
Tabelle 4-189: Demografie und Baseline Charakteristika der mit Nivolumab Monotherapie behandelten Patienten der Studie CA209-067 – Therapienaive Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation	731
Tabelle 4-190: Ergebnisse zu den Ansprechraten der mit Nivolumab-Monotherapie behandelten Patienten der Studie CA209-067 – Therapienaive Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation	734
Tabelle 4-191: Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate (ORR) der mit Nivolumab-Monotherapie behandelten Patienten der Studie CA209-067 – Therapienaive Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation	734
Tabelle 4-192: Ergebnisse zu den Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten des EORTC QLQ-C30 der mit Nivolumab Monotherapie behandelten Patienten der Studie CA209-067 – Therapienaive Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation	735
Tabelle 4-193: Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten der mit Nivolumab Monotherapie behandelten Patienten der Studie CA209-067 – Therapienaive Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation	736
Tabelle 4-194: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT zur Vergleichstherapie Vemurafenib.....	740
Tabelle 4-195: Charakterisierung der Interventionen – RCT zur Vergleichstherapie Vemurafenib.....	741
Tabelle 4-196: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT zur Vergleichstherapie Vemurafenib (NO25026 BRIM3)	741
Tabelle 4-197: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	743
Tabelle 4-198: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	743
Tabelle 4-199: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	744
Tabelle 4-200: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität	745
Tabelle 4-201: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität im indirekten Vergleich	745
Tabelle 4-202: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche.....	747
Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche – Basisanalyse	748
Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche – Sensitivitätsanalyse	748
Tabelle 4-205: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-066 und BRIM3.....	751

Tabelle 4-206: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Verträglichkeit	752
Tabelle 4-207: Operationalisierung der Verträglichkeit	753
Tabelle 4-208: Bewertung des Verzerrungspotenzials von unerwünschten Ereignissen in Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	753
Tabelle 4-209: Ergebnisse für Verträglichkeit aus Studien für indirekte Vergleiche	755
Tabelle 4-210: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – OR	756
Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – RR	757
Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – ARR	757
Tabelle 4-213: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden – Indirekter Vergleich	758
Tabelle 4-214: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche – Basisanalyse	760
Tabelle 4-215: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche – Sensitivitätsanalyse	760
Tabelle 4-216: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE aus RCT für indirekte Vergleiche – Basisanalyse	764
Tabelle 4-217: Ergebnisse für den Endpunkt jegliches UE aus RCT für indirekte Vergleiche – Sensitivitätsanalyse	764
Tabelle 4-218: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwerwiegende UE aus RCT für indirekte Vergleiche – Basisanalyse	765
Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende UE aus RCT für indirekte Vergleiche – Sensitivitätsanalyse	765
Tabelle 4-220: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Therapie führen, aus RCT für indirekte Vergleiche – Basisanalyse	766
Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Therapie führen, aus RCT für indirekte Vergleiche – Sensitivitätsanalyse	766
Tabelle 4-222: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien – entfällt	769
Tabelle 4-223: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – entfällt	769
Tabelle 4-224: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien – entfällt	770
Tabelle 4-225: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen – entfällt	771
Tabelle 4-226: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich – Therapienaive BRAF-V600-Mutation-positive Patienten ..	780

Tabelle 4-227: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-066 – Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (A2-1: Vergleich mit DTIC)	782
Tabelle 4-228: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-067 – Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (A2-2: Vergleich mit Ipilimumab).....	783
Tabelle 4-229: Vorbehandelte Patienten: Übertragung des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven Patienten auf Endpunktebene.....	787
Tabelle 4-230: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven Patienten gegenüber den bei vorbehandelten Patienten relevanten ZVT	789
Tabelle 4-231: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	790
Tabelle 4-232 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-066	839
Tabelle 4-233 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-067	848
Tabelle 4-234 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-037	859
Tabelle 4-235 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BRIM3	869
Tabelle 4-236 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-066 (Fragestellung A2-1)	890
Tabelle 4-237 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-067 (Vergleich A2-2)	903
Tabelle 4-238 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-037 (Fragestellung A3*).....	917

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)	121
Abbildung 3: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve des Prüfarzt-bestätigten progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)	124
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt	127
Abbildung 5: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)	136
Abbildung 6: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)	143
Abbildung 7: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS (visueller Analogskalenwert) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1).....	144
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des Prüfarzt-bestätigten progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-067 (Vergleich A2-2)	323
Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt	326
Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2)	336
Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Vergleich A2-2)	342
Abbildung 12: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS (visueller Analogskalenwert) aus CA209-067 (Vergleich A2-2).....	343
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-037 (A3*) ...	521
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-037 (A3*)	525
Abbildung 15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt	529
Abbildung 16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche (Suche 1: Nivolumab vs. DTIC)	726
Abbildung 17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche (Suche 2: Vemurafenib vs. DTIC).....	728
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS der Nivolumab-Monotherapie-behandelten Patienten der Studie CA209-067 – Therapienaive Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation	733

Abbildung 19: Modifizierte Zusammenschau der Kaplan-Meier-Kurven der DTIC-Arme
der Studien BRIM3 und CA209-066 für den Endpunkt OS 738

Abbildung 20: Netzwerkstruktur für den Endpunkt Mortalität..... 744

Abbildung 21: Modifizierte Zusammenschau der Kaplan-Meier-Kurven der Studien
BRIM3 und CA209-066 für den Endpunkt OS..... 750

Abbildung 22: Netzwerkstruktur für den Endpunkt Verträglichkeit 752

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Absolute Differenz
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ARR	Absolute Risikoreduktion
AUC	Area under the curve
BC	Brückenkomparator
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BOR	Bestes Ansprechen insgesamt (Best overall response)
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
BRAF+	BRAF-V600-Mutation-positiv
BRAFwt	BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp)
BRIM	BRAF Inhibitor in Melanoma
BSC	Best Supportive Care
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Human Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
C+P	Carboplatin+Paclitaxel
CR	Komplettes Ansprechen (Complete response)
CRF	Datenerhebungsformular (Case Report Form)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee)
DOR	Dauer von objektivem Ansprechen (Duration of Objective Response)

Abkürzung	Bedeutung
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
DTIC	Dacarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30
EP	Endpunkt
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EU	Europäische Union
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
FDA	Food and Drug Administration
FU	Follow-up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
gp100	Glykoprotein 100 (Tumorkvakzin)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Lebensqualität
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ID	Inzidenzdichte (Incidence Density)
IDR	Inzidenzdichte-Verhältnis (Incidence Density Ratio)
inkl.	inklusive
Ipi	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRRC	Unabhängiges radiologisches Bewertungskomitee (Independent Radiology Review Committee)
irSUE	Schwerwiegende(s) immunvermittelte(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
irUE	Immunvermittelte(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
ITT	Intention to treat
i.v.	intravenös
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)

Abkürzung	Bedeutung
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LCLM	untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das Effektschätzers
LDH	Laktatdehydrogenase
lt.	laut
MAPKK	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK/NRAS	Mitogen-Activated Protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK)/Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMRM	Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
MRT	Magnetresonanztomografie
mZ	mit Zensierung
MW	Mittelwert
N	Anzahl randomisierter Patienten
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
n.d.	Nicht durchgeführt
NCI	National Cancer Institute
Nivo	Nivolumab
N.M.E.	Nicht sinnvoll schätzbar
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
NW	Arzneimittelnebenwirkung(en)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
oZ	Ohne Zensierung
PASS	Post Authorisation Safety Study

Abkürzung	Bedeutung
PD	Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease)
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PI	Placebo
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
qm	Quadratmeter
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
RRR	Reversiertes relatives Risiko (umgedrehte Effektrichtung)
s.	siehe
SAP	Statistischer Analyseplan
SCC	Plattenepithelkarzinomen (squamous cell carcinomas)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TKI	Tyrosin-Kinase Inhibitor
TTOR	Zeit bis zum Eintreten von objektivem Ansprechen (time to objective response)
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UEA	Therapieabbruch wegen UE
ULN	Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)
2 * ULN	2-facher ULN

Abkürzung	Bedeutung
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
UTD	Nicht bestimmbar (Unable To Determine)
v.a.	vor allem
VAS	Visuelle Analogskala
VEM	Vemurafenib
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health
wt	Wildtyp
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit 3 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht in Monotherapie (1) gegenüber den vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten klinischen Studien?

Der medizinische Nutzen bzw. medizinische Zusatznutzen von Nivolumab wurde dabei gemäß den vom G-BA definierten Teilpopulationen und zugehörigen Vergleichstherapien (s. Modul 3.1) in 3 Fragestellungen untersucht:

A1: Therapienaive erwachsene Patienten mit Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, Vergleichstherapie: Vemurafenib.

A2: Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, Vergleichstherapie: Dacarbazin (Fragestellung A2-1) oder Ipilimumab (Vergleich A2-2). B-MS wählt Dacarbazin zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens, stellt aber dennoch den Vergleich zu Ipilimumab vollständig dar.

A3: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie, spezifiziert mit Vemurafenib, Ipilimumab oder Dacarbazin (DTIC).

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Einschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom
Intervention	Nivolumab nach deutscher Zulassung
Vergleichstherapie	A1: Therapienaive Patienten BRAF-V600-Mutation-positiv: Vemurafenib A2-1: Therapienaive Patienten BRAF-V600-Mutation-negativ: DTIC oder

Einschlusskriterien	
	A2-2: Therapienaive Patienten BRAF-V600-Mutation-negativ: Ipilimumab A3: Vorbehandelte Patienten: Vemurafenib, Ipilimumab oder DTIC
Endpunkte	Mindestens 1 der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (Gesamtüberleben; sofern berichtet und valide auswertbar, sonst progressionsfreies Überleben) • Morbidität (Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) • Generische Lebensqualität (EQ-5D) • Verträglichkeit
Studientypen	RCT
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; DTIC = Dacarbazin; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions; RCT = randomisierte kontrollierte Studie	

Ausgeschlossen wurden Studien, die nicht den oben genannten Einschlusskriterien entsprachen sowie zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen (2):

- *Hohe Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.
- *Mäßige Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.

- *Geringe Ergebnissicherheit*

Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (2). Die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgte für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis der Anforderungen des IQWiG (2).

Wenn nur eine Studie für eine Fragestellung zur Verfügung stand, wurden für die Ableitung eines Nutzenbelegs besondere Anforderungen an diese Studie und ihre Ergebnisse analog zur European Medicines Agency (EMA) gestellt (3). Die Ableitung eines Nutzenbelegs aus nur einer Studie wurde bereits bei der Nutzenbewertung von Ticagrelor durch das IQWiG aufgrund der besonderen Güte (Design und Größe) der betreffenden Studie bestätigt (4). Die oben beschriebenen Aspekte werden von der EMA regelhaft auch bei der Bewertung von RCT in onkologischen Indikationen herangezogen, da oft nur eine Phase-3-Zulassungsstudie für eine bestimmte Indikation vorliegt (5).

Bei der Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer Studie wurden neben der Größe der betreffenden Studie folgende Aspekte berücksichtigt (3):

- Interne Validität (keine Anzeichen potenzieller Verzerrung).
- Externe Validität (Studienpopulation entspricht den zu behandelnden Patienten).
- Klinische Relevanz (Effektgröße).
- Ausmaß statistischer Signifikanz (z.B. enge Konfidenzintervalle).
- Datenqualität.
- Interne Konsistenz (gleichartige Effekte in allen vorab definierten Subgruppen bei allen wichtigen Endpunkten).
- Kein dominierender Zentrumseffekt (weder bei Probandenzahl noch bei Effektgröße).
- Plausibilität der überprüften Hypothese.

Des Weiteren kann laut IQWiG aus nur einer Studie für einen Endpunkt ein Beleg dann für eine spezifische (Teil-)Population abgeleitet werden, wenn ein Studienbericht gemäß ICH-Richtlinien vorliegt, die auch sonst für einen Beleg geforderten Bedingungen erfüllt sind und darüber hinaus die Studie folgende besondere Anforderungen erfüllt (2):

- Multizentrische Studie mit mindestens 10 Zentren.
- Der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert.
- Das Ergebnis ist innerhalb der Studie konsistent: Für die interessierende (Teil-)Population liegen Auswertungen verschiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) vor, die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Diese Konsistenzbewertung ist bei binären Daten nur möglich, falls eine gewisse Mindestanzahl an Ereignissen vorliegt.

- Die im vorherigen Punkt adressierten Auswertungen für Teilpopulationen liegen für alle relevanten Endpunkte vor, d.h., diese Auswertungen sind nicht auf einzelne ausgewählte Endpunkte beschränkt.

Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wurde, erfolgte die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der jeweiligen ZVT wurden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten pro Endpunktkategorie je nach Verfügbarkeit in den eingeschlossenen RCT herangezogen:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (OS), falls berichtet und valide auswertbar, sonst progressionsfreies Überleben (PFS).
- **Morbidität**
 - Krankheitsbedingte Symptome gemäß European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30): Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten.
- **Lebensqualität**
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30: Physikalische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, gesundheitlicher Status insgesamt.
 - Generische Lebensqualität gemäß European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D): EQ-5D-Index-Wert (utility score), Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit, EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS).
- **Verträglichkeit**
 - Jegliches unerwünschte Ereignis (UE), UE Grad 3-4, schwerwiegendes UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE.

Da für die Teilfragestellungen jeweils nur eine Studie vorlag, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte, die für die jeweilige Teilfragestellung untersucht wurden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

A1: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-positive Patienten, Vergleich mit Vemurafenib

Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgt mittels eines indirekten Vergleichs, da keine direkt vergleichenden RCT zur Verfügung stehen. Heringezogen für den indirekten Vergleich wurde für Nivolumab die Studie CA209-066, für Vemurafenib die Studie BRIM3. In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT Vemurafenib, da es sich um eine deutliche Verbesserung der Verträglichkeit handelt.

Im indirekten Vergleich werden valide und patientenrelevante Endpunkte betrachtet. Die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen wird dabei aus zwei Gründen als „Anhaltspunkt“ eingestuft: Zum einen führt die Verwendung eines adjustierten indirekten Vergleichs per se und trotz Einschlusses zweier qualitativ hochwertiger RCT der Evidenzstufe Ib (CA209-066 und BRIM3) zu einer eingeschränkten Ergebnissicherheit. Zum anderen liegt für die CA209-066 wegen der Studienpopulation der BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Untersuchungen identifizierten jedoch keinen Hinweis, dass der BRAF-V600-Mutationsstatus ein Effektmodifikator der patientenrelevanten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte von Nivolumab bzw. des Brückenkomparators DTIC ist (Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Daher qualifiziert sich der vorgelegte indirekte Vergleich für die Herleitung eines Zusatznutzens gegenüber der ZVT Vemurafenib.

In der folgenden Tabelle 4-2 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT Vemurafenib für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich – Therapienaive BRAF-V600-Mutation-positive Patienten

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Vemurafenib Effektschätzer (95 %-KI) Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaßes des Zusatznutzens
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben	HR = 1,14 (0,70; 1,85)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
Es lagen keine Daten zur Morbidität für den indirekten Vergleich vor.		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen oder generischen Lebensqualität		
Es lagen keine Daten zur Lebensqualität für den indirekten Vergleich vor.		Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Vemurafenib Effektschätzer (95 %-KI) Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaßes des Zusatznutzens
Verbesserung der Verträglichkeit		
Jegliches UE	RR = 0,91 (0,86; 0,96) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	RR = 0,40 (0,27; 0,60) ⁽²⁾ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Erheblicher Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen UE	RR = 0,44 (0,17; 1,12)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; RCT = Randomized Controlled Trial; RR = relatives Risiko; UE = unerwünschtes Ereignis, vs. = versus (1) Bei hoch signifikantem Ergebnis ($p < 0,01$): Beleg; bei signifikantem Ergebnis ($0,01 \leq p \leq 0,05$): Hinweis. (2) Inzidenzraten > 5 % in allen zu vergleichenden Gruppen.		

Für das Gesamtüberleben zeigen Vergleiche mit späteren Datenschnitten der BRIM3-Studie (4. und 5. Datenschnitt) einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von Nivolumab gegenüber Vemurafenib, sogar dann, wenn bei Cross-over zensiert wurde. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die überlegenen 1-Jahres-Überlebensraten von Nivolumab im Vergleich zu Vemurafenib bei nahezu identischen Überlebensraten für DTIC sowie durch die rein grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven beider Studien.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigten sehr konsistente Ergebnisse zur Analyse der Gesamtpopulation, so dass die Herleitung des Zusatznutzens ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation erfolgte.

A2: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten

A2-1: Vergleich mit DTIC (ausgewählte ZVT)

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu DTIC wurde in der Studie CA209-066 mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV nachgewiesen. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

In der folgenden Tabelle 4-3 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ausgewählten ZVT DTIC für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung A2-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-066 – Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (Vergleich mit DTIC)

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. DTIC Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben	HR = 0,42 (0,30; 0,60) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher Zusatznutzen
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität) (EORTC QLQ-C30)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Symptomskalen gemäß EORTC QLQ-C30		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der generischen Lebensqualität (EQ-5D)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Domänen gemäß EQ-5D		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit		
Jegliches UE	HR = 0,69 (0,57; 0,85) p = 0,0006 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
UE CTCAE Grad 3-4	HR = 0,62 (0,45; 0,85) p = 0,0032 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,60 (0,43; 0,84) p = 0,0026 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,46 (0,24; 0,90) p = 0,0207 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Beträchtlicher Zusatznutzen
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DTIC = Dacarbazin; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; UE = unerwünschtes Ereignis		
(1) Bei hoch signifikantem Ergebnis ($p \leq 0,01$) Beleg; bei signifikantem Ergebnis ($0,01 < p \leq 0,05$) Hinweis.		

Bei der Bewertung der Subgruppenanalysen war zu berücksichtigen, dass die hohe Anzahl von Analysen ohne Adjustierung für multiples Testen erwartungsgemäß auch zu falsch positiven Ergebnissen bei den Subgruppen führte (Abschnitt 4.3.1.3.2.2). Die gefundenen Unterschiede zwischen den Subgruppen werden aus diesem Grund ausschließlich als zufällig angesehen und bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Insgesamt konnten konsistente Ergebnisse in den durchgeführten Analysen über die Subgruppen hinweg und nur vereinzelt Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation gezeigt werden (Abschnitt 4.3.1.3.2.2). Die Ergebnisse aus CA209-066 wurden daher basierend auf der Gesamtpopulation interpretiert.

A2-2: Vergleich mit Ipilimumab (ergänzende Darstellung)

Der erhebliche medizinische Zusatznutzen von Nivolumab in der Teilpopulation der therapienaiven Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, kann auch im Vergleich zu Ipilimumab mit konsistenten Ergebnissen der Studie CA209-067 für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse ergänzen die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der ausgewählten ZVT DTIC. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

In der folgenden Tabelle 4-4 werden Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Ipilimumab für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-067 – Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (A2-2: Vergleich mit Ipilimumab)

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Ipilimumab Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben	Im PFS-Datenschnitt liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Progressionsfreies Überleben	HR = 0,52 (0,41; 0,66) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher Zusatznutzen
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität) (EORTC QLQ-C30)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Symptomskalen gemäß EORTC QLQ-C30		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30		Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Ipilimumab Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der generischen Lebensqualität (EQ-5D)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Domänen gemäß EQ-5D		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit		
Jegliches UE	HR = 0,90 (0,74; 1,09)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE CTCAE Grad 3-4	HR = 0,58 (0,45; 0,76) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,53 (0,39; 0,71) ⁽²⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,53 (0,33; 0,86) p = 0,0082 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben; UE = unerwünschtes Ereignis (1) Bei hoch signifikantem Ergebnis (p < 0,01): Beleg, bei signifikantem Ergebnis (0,01 ≤ p ≤ 0,05): Hinweis. (2) Inzidenzraten > 5% in allen zu vergleichenden Gruppen.		

A3: Vorbehandelte Patienten, Vergleich mit patientenindividueller Therapie

Die generelle Wirksamkeit von Nivolumab in der vorbehandelten Population ist durch die Ergebnisse von drei bereits publizierten Studien (CA209-003 und -006 der Phase I, sowie CA209-037 der Phase III) belegt. Letztere weist jedoch ein so hohes Verzerrungspotential auf, dass sie zu einer Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden kann (Abschnitte 4.3.1.3.4 und 4.3.1.3.5).

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten werden als bestverfügbare Evidenz sämtliche Ergebnisse von Nivolumab bei therapienaiven Patienten gegenüber den als patientenindividuelle Therapie in Frage kommenden ZVT (Ipilimumab, DTIC und Vemurafenib) herangezogen.

Der medizinische Zusatznutzen wurde für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV nachgewiesen, die in den Fragestellungen A1 (Vemurafenib) und A2-1 (DTIC) sowie der ergänzenden Darstellung A2-2 (Ipilimumab) abgedeckt werden.

In der folgenden Tabelle 4-5 werden Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der jeweiligen ZVT für die betrachteten Endpunkte zusammengefasst. In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Tabelle 4-5: Zusammenfassung vorbehandelte Patienten: Übertragung des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven Patienten auf Endpunktebene

Endpunkt	ZVT	Nivolumab vs. ZVT Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)			
Gesamtüberleben	Vemurafenib	HR = 1,14 (0,70; 1,85) ⁽²⁾	Zusatznutzen nicht nachgewiesen ⁽³⁾
	DTIC	HR = 0,42 (0,30; 0,60) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher Zusatznutzen
	Ipilimumab ⁴	<i>Gesamtüberleben</i> Im PFS-Datenschnitt liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor <i>Progressionsfreies Überleben</i> HR = 0,52 (0,41; 0,66) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen nicht nachgewiesen Erheblicher Zusatznutzen
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)			
Schwerwiegende / schwere Symptome	Vemurafenib	Es lagen für den indirekten Vergleich keine nutzbaren Daten zur Morbidität vor.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	DTIC	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Symptomskalen gemäß EORTC QLQ-C30	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	Ipilimumab ⁽⁴⁾	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Symptomskalen gemäß EORTC QLQ-C30	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Vemurafenib	Es lagen für den indirekten Vergleich keine nutzbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	DTIC	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt	ZVT	Nivolumab vs. ZVT Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
	Ipilimumab ⁽⁴⁾	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der generischen Lebensqualität			
Generische Lebensqualität	Vemurafenib	Es lagen für den indirekten Vergleich keine nutzbaren Daten zur generischen Lebensqualität vor.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	DTIC	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Domänen gemäß EQ 5D	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	Ipilimumab ⁽⁴⁾	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Domänen gemäß EQ-5D	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit			
Jegliches UE	Vemurafenib	RR = 0,91(0,86; 0,96) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Geringer Zusatznutzen
	DTIC	HR = 0,69 (0,57; 0,85) p=0,0006 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen:
	Ipilimumab ⁽⁴⁾	HR = 0,90 (KI: 0,74; 1,09) p=0,2566	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE CTCAE Grad 3-4	Vemurafenib	Es lagen für den indirekten Vergleich keine nutzbaren Daten für die UE CTCAE Grad 3-4 vor	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	DTIC	HR = 0,62 (0,45; 0,85) p=0,0032 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
	Ipilimumab ⁽⁴⁾	HR = 0,58 (0,45; 0,76) p< 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	Vemurafenib	RR = 0,40 (0,27; 0,60) ⁽⁵⁾ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Erheblicher Zusatznutzen
	DTIC	HR = 0,60 (0,43; 0,84) p=0,0026 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
	Ipilimumab ⁽⁴⁾	HR = 0,53 (0,39; 0,71) ⁽⁵⁾ p< 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen

Endpunkt	ZVT	Nivolumab vs. ZVT Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
		Wahrscheinlichkeit: Beleg	
Therapieabbruch wegen UE	Vemurafenib	RR = 0,44 (0,17; 1,12)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	DTIC	HR = 0,46 (0,24; 0,90) 0,0207 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Beträchtlicher Zusatznutzen
	Ipilimumab ⁽⁴⁾	HR = 0,53 (0,33; 0,86) 0,0082 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DTIC = Dacarbazin; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; PFS = progressionsfreies Überleben; RR = relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie

(1) Bei hoch signifikantem Ergebnis ($p < 0,01$): Beleg; bei signifikantem Ergebnis ($0,01 \leq p \leq 0,05$): Hinweis.

(2) Klinischer Datenschnitt CA209-066: 27.05.2014, BRIM3: 30.12.2010, hierbei handelt es sich um die einzigen unverzerrten Datenschnitte.

(3) Die 1-Jahres-Überlebensraten, sowie der grafische Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven geben einen Hinweis darauf, dass es auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen positiven Trend für Nivolumab gibt. Vergleiche mit späteren Datenschnitten der BRIM3-Studie (4. und 5. Datenschnitt) zeigen zudem einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von Nivolumab gegenüber Vemurafenib.

(4) Die Ergebnisdarstellung bezieht sich aufgrund der vom G-BA definierten Teilpopulation auf BRAF-V600-Mutation-negative Patienten. Das Ausmaß der Ergebnisse für die gesamte Population, unabhängig vom BRAF-V600-Mutation-Status, ist jedoch vergleichbar (6), so dass die abgeleiteten Aussagen unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus gelten.

(5) Inzidenzraten $> 5\%$ in allen zu vergleichenden Gruppen.

Die Übertragbarkeit des Zusatznutzens gegenüber der ZVT ist durch die hoch signifikanten patientenrelevanten Ergebnisse bei therapienaiven Patienten sowie die generell nachgewiesene Wirksamkeit und Verträglichkeit bei vorbehandelten Patienten gerechtfertigt.

Denkbare Unterschiede in der Patientenpopulation im Vergleich zu therapienaiven Patienten gelten gleichermaßen für Nivolumab wie auch für die jeweilige ZVT. Es ist davon auszugehen, dass der deutliche Vorteil von Nivolumab gegenüber jeder der in Frage kommenden ZVT bei therapienaiven Patienten auch bei vorbehandelten Patienten erhalten bleibt. Das Ausmaß des Zusatznutzens bei vorbehandelten Patienten ist jedoch nicht formal quantifizierbar, da Unsicherheit besteht, ob die relativen Behandlungseffekte über Therapielinien hinweg konstant sind.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von therapienaiven auf vorbehandelte Patienten birgt zudem ein hohes Verzerrungspotential. Daher wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

A1: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-positive Patienten, Vergleich mit Vemurafenib

Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von therapienaiven BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, da es sich um eine deutliche Verbesserung der Verträglichkeit bezüglich schwerwiegender UE gegenüber der ZVT Vemurafenib handelt. Dieser therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

A2: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten, Vergleich mit DTIC

Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, da es sich um eine nachhaltige und gegenüber der ZVT DTIC bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Bezug auf Mortalität und Verträglichkeit handelt. Dieser therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

Auch gegenüber Ipilimumab zeigt sich die patientenrelevante Überlegenheit von Nivolumab sowohl in Bezug auf die Mortalität als auch auf die Verträglichkeit.

Der Behandlungseffekt von Nivolumab sowohl gegenüber DTIC als auch gegenüber Ipilimumab ist unabhängig vom BRAF-V600 Status (Abschnitt 4.3.2.1.2.1).

A3: Vorbehandelte Patienten, Vergleich mit patientenindividueller Therapie

Es liegt keine RCT in der Teilpopulation der vorbehandelten Patienten vor, die geeignet ist, einen Zusatznutzen abzuleiten.

Als bestverfügbare Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten werden daher die Ergebnisse der Fragestellungen A1 und A2-1 sowie des Vergleichs A2-2 herangezogen, die die relevanten ZVT Vemurafenib, DTIC und Ipilimumab abdecken. Tabelle 4-6 fasst Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven Patienten gegenüber den bei vorbehandelten Patienten relevanten ZVT zusammen.

Tabelle 4-6: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven Patienten gegenüber den bei vorbehandelten Patienten relevanten ZVT

ZVT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Vemurafenib (A1)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
DTIC (A2-1)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Ipilimumab (A2-2)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
DTIC = Dacarbazin; ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie	

Das Ausmaß des Zusatznutzens bei vorbehandelten Patienten ist jedoch nicht formal quantifizierbar, da Unsicherheit besteht, ob die relativen Behandlungseffekte über Therapielinien hinweg konstant sind. Daher wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen im Vergleich zu patientenindividueller Therapie als ZVT. Dieser therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nivolumab ist in Deutschland zugelassen in Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen (1).

In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) – im Folgenden abgekürzt als „fortgeschrittenen“ – Melanomen mit 3 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht in Monotherapie (1) gegenüber den vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten klinischen Studien?

Teilpopulationen, Intervention, Vergleichstherapien und Studientyp

Der medizinische Nutzen bzw. medizinische Zusatznutzen von Nivolumab wird dabei gemäß den vom G-BA definierten Teilpopulationen und zugehörigen Vergleichstherapien (s. Modul 3.1) in 3 Fragestellungen untersucht:

A1: Therapienaive erwachsene Patienten mit Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist, Vergleichstherapie: Vemurafenib.

A2: Therapienaive erwachsene Patienten mit Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, Vergleichstherapie: DTIC (Fragestellung A2-1) oder Ipilimumab (Vergleich A2-2). B-MS wählt Dacarbazin zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens. Der Vergleich mit Ipilimumab wird dennoch vollständig dargestellt.

A3: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie, spezifiziert als Vemurafenib, Ipilimumab oder Dacarbazin.

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-7.

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag (2).

Patientenpopulation

Es wurden gemäß Zulassung von Nivolumab (1) Studien eingeschlossen mit erwachsenen Männern und Frauen (Alter ≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen gemäß der jeweiligen Fragestellung:

A1: Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist.

A2: Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist.

A3: Vorbehandelte Patienten.

Intervention

Gemäß Zulassung von Nivolumab (1) wurden Studien für jede der Fragestellungen bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Melanomen eingeschlossen, die als Intervention eine intravenöse Infusion von 3 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht über 60 Minuten alle 2 Wochen bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Eintreten von inakzeptabler Toxizität untersuchen.

Vergleichstherapie

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur ZVT (7) und den darauf basierenden Festlegungen in Abschnitt 3.1. von Modul 3 wurde als Einschlusskriterium für Studien je nach Fragestellung folgende Vergleichstherapie (Komparator in der Studie) definiert:

- A1: Vemurafenib in der zugelassenen Dosierung (8) bei therapienaiven Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist.
- A2-1: DTIC in der zugelassenen Dosierung (9, 10) oder
- A2-2: Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung (11) bei therapienaiven Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist.
- A3: Vemurafenib (8), Ipilimumab (11) oder DTIC (9, 10), jeweils in der zugelassenen Dosierung, bei vorbehandelten Patienten.

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

Endpunkte

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium bezüglich Endpunkte als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens einem der in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte in den folgenden Kategorien gegeben war:

- Mortalität (Gesamtüberleben, sofern berichtet und valide auswertbar, sonst PFS)
- Morbidität (Symptome gemäß EORTC QLQ-C30)
- Gesundheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)
- Generische Lebensqualität (EQ-5D)
- Verträglichkeit

Studientypen

Es wurden ausschließlich RCTs (Evidenzstufe 1b) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Studiendauer

Es wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen, da die Studiendauer beim fortgeschrittenen Melanom in Abhängigkeit des Auftretens der Überlebensereignisse bestimmt wird.

Datenquellen

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

Tabelle 4-7: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom
Intervention	Nivolumab nach deutscher Zulassung
Vergleichstherapie	<p>A1: Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist: Vemurafenib</p> <p>A2-1: Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist: DTIC oder</p> <p>A2-2: Therapienaive Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist: Ipilimumab</p> <p>A3: Vorbehandelte Patienten: Vemurafenib, Ipilimumab oder DTIC</p>
Endpunkte	<p>Mindestens 1 der in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (Gesamtüberleben, sofern berichtet und valide auswertbar, sonst PFS) • Morbidität (Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) • Generische Lebensqualität (EQ-5D) • Verträglichkeit
Studientypen	RCT
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung

Einschlusskriterien	
Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; DTIC = Dacarbazin; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions; PFS = progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT = randomisierte kontrollierte Studie	

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 06.05.2015 und die beiden Suchen nach RCT für indirekte Vergleiche am 06.05.2015 bzw. am 11.05.2015 entsprechend den Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE (<http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank ein auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus zum Einsatz. Die Suche wurde in einheitliche Blöcke zur Art der Behandlung und ggf. Studientyp gegliedert. Dieser basierte für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE auf drei Blöcken (Intervention, Indikation und Studientyp). Für MEDLINE und EMBASE wurden aktuelle, validierte Filter verwendet. Für die Datenbank Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ wurde die Suche auf zwei Blöcken (Intervention und Indikation) aufgebaut. Auf die Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 12.05.2015 und die beiden Suchen nach RCT für indirekte Vergleiche am 12.05.2015 für Nivolumab-Studien und am 18.05.2015 ([clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register, PharmNet.Bund) bzw. am 19.05.2015 (ICTRP Search Portal) für Vemurafenib-Studien entsprechend den Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

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

Die Suche nach Vemurafenib-RCT für indirekte Vergleiche wurde zusätzlich in folgender Datenbank am 21.05.2015 durchgeführt:

- Roche trials database (<http://www.roche-trials.com/searchFullText.action?drug=2>)

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 wurden in einem ersten Schritt Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (EndNote X6) identifiziert und in einem weiteren Schritt händisch nachselektiert und entfernt.

Die inhaltliche Selektion der Studien erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß oben stehende Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der jeweilige klinische Studienbericht (CSR) der eingeschlossenen Studien herangezogen.

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

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung von Patienten bzw. Behandlern,

- ergebnisgesteuerter Berichterstattung,
- sonstigen Aspekten

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

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

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

Bei Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurden die Daten nicht aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen (2):

- *Hohe Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.
- *Mäßige Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.
- *Geringe Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (2).

Wenn nur eine Studie für eine Fragestellung zur Verfügung stand, wurden für die Ableitung eines Nutzenbelegs besondere Anforderungen an diese Studie und ihre Ergebnisse analog zur European Medicines Agency (EMA) gestellt (3). Die Ableitung eines Nutzenbelegs aus nur einer Studie wurde bereits bei der Nutzenbewertung von Ticagrelor durch das IQWiG

aufgrund der besonderen Güte (Design und Größe) der betreffenden Studie bestätigt (4). Die oben beschriebenen Aspekte werden von der EMA regelhaft auch bei der Bewertung von RCT in onkologischen Indikationen herangezogen, da oft nur eine Phase-3-Zulassungsstudie für eine bestimmte Indikation vorliegt (5).

Bei der Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer Studie wurden neben der Größe der betreffenden Studie folgende Aspekte berücksichtigt (3):

- Interne Validität (keine Anzeichen potenzieller Verzerrung).
- Externe Validität (Studienpopulation entspricht den zu behandelnden Patienten).
- Klinische Relevanz (Effektgröße).
- Ausmaß statistischer Signifikanz (z.B. enge Konfidenzintervalle).
- Datenqualität.
- Interne Konsistenz (gleichartige Effekte in allen vorab definierten Subgruppen bei allen wichtigen Endpunkten).
- Kein dominierender Zentrumseffekt (weder bei Probandenzahl noch bei Effektgröße).
- Plausibilität der überprüften Hypothese.

Des Weiteren kann laut IQWiG aus nur einer Studie für einen Endpunkt ein Beleg dann für eine spezifische (Teil-)Population abgeleitet werden, wenn ein Studienbericht gemäß ICH-Richtlinien vorliegt, die auch sonst für einen Beleg geforderten Bedingungen erfüllt sind und darüber hinaus die Studie folgende besondere Anforderungen erfüllt (2):

- Multizentrische Studie mit mindestens 10 Zentren.
- Der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert.
- Das Ergebnis ist innerhalb der Studie konsistent: Für die interessierende (Teil-)Population liegen Auswertungen verschiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) vor, die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Diese Konsistenzbewertung ist bei binären Daten nur möglich, falls eine gewisse Mindestanzahl an Ereignissen vorliegt.
- Die im vorherigen Punkt adressierten Auswertungen für Teilpopulationen liegen für alle relevanten Endpunkte vor, d.h., diese Auswertungen sind nicht auf einzelne ausgewählte Endpunkte beschränkt.

Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wurde, erfolgte die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die

Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

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

Bei der Bewertung im Hinblick auf die dargestellten Ergebnisse wird – entsprechend den Vorgaben des CONSORT-Statements – v.a. der Patientenfluss berücksichtigt, d.h. Zahl der tatsächlich eingeschlossenen und randomisierten Patienten, der tatsächlich behandelten Patienten sowie der Zahl der Patienten, die in die Analyse gingen. Studienabbrüche und ggf. Therapiewechsel sind präzise beschrieben. Angaben zum Zeitraum der Durchführung der Studie und ggf. der Nachbeobachtung sind ebenso präzise beschrieben wie die Tatsache, ob die Studie planmäßig beendet wurde bzw. warum eine vorzeitige Beendigung erfolgte. Zur Beschreibung dieser Aspekte wurden die Items 13 und 14 herangezogen.

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Außerdem wird der Patientenfluss in der jeweiligen Studie anhand eines Flow-Chart aus dem CONSORT dargestellt (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Die in den relevanten Studien behandelten Patienten umfassen erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom. Es wurden sowohl Patienten berücksichtigt, die zuvor noch keine antineoplastische systemische Therapie gegen das fortgeschrittene Melanom erhalten haben (Fragestellungen A1, A2) als auch vorbehandelte Patienten, bei denen es während oder nach einer vorherigen Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zu einem Fortschreiten der Erkrankung gekommen war (Fragestellung A3).

Für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind – unabhängig von Vorliegen und Art einer möglichen Vorbehandlung – verschiedene prognostische Faktoren bekannt. Durch diese können die Ergebnisse interventioneller Studien beeinflusst werden (siehe auch Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1). Neben diesen prognostisch relevanten Faktoren spielen ggf. weitere Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften eine Rolle, von denen – wie der Serumspiegel der Laktatdehydrogenase (LDH) oder das Vorliegen von Hirnmetastasen (12) – allgemein bekannt ist oder vermutet wird, dass sie das Ergebnis einer Therapie beeinflussen könnten. Ob diese Faktoren tatsächlich eine Auswirkung auf die untersuchten Endpunkte haben, kann in Subgruppenanalysen genauer untersucht werden. Details dazu sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Folgende Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in den relevanten Studien beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Stadium der Erkrankung nach AJCC (Stadium III, Stadium IV)
- PD-L1 Status
- BRAF-V600-Mutationsstatus (nur in Studien mit gemischter Population))
- Rasse
- ECOG-Performance Status
- Hirnmetastasen
- Metastasierungs-Status
- Raucher
- Serumspiegel der LDH
- Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor (nur mit einem CTLA-4 Inhibitor vorbehandelte Patienten)
- Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie
- Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie (therapienaive Patienten)
- Systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium (nur vorbehandelte Patienten)
- Vorheriger chirurgischer Eingriff (krebsbedingt)
- Vorherige Radiotherapie

Patientenrelevante Endpunkte

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

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (overall survival, OS)
 - Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS), wenn OS noch nicht vorliegt oder nicht valide auswertbar ist
- **Morbidität**
 - Krankheitsbedingte Symptome gemäß European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Fatigue
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Schmerz

- Dyspnoe
 - Schlaflosigkeit
 - Appetitminderung
 - Obstipation
 - Diarrhoe
 - Finanzielle Schwierigkeiten
- **Lebensqualität**
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30
 - Physikalische Funktion
 - Rollenfunktion
 - Emotionale Funktion
 - Kognitive Funktion
 - Soziale Funktion
 - Gesundheitlicher Status insgesamt
 - Generische Lebensqualität – European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)
 - EQ-5D-Index-Wert (utility score)
 - Beweglichkeit/Mobilität
 - Selbstversorgung
 - Alltägliche Tätigkeiten
 - Schmerz/körperliche Beschwerden
 - Angst/Niedergeschlagenheit
 - EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)
- **Verträglichkeit**
- Jegliches unerwünschte Ereignis (UE)
 - UE Grad 3-4
 - Schwerwiegendes UE (SUE)
 - Therapieabbruch wegen UE

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie und insbesondere bei soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium, die unbehandelt häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben, unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel (5).

Operationalisierung/Validität

Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgt anhand von Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode. Zusätzlich zum medianen Überleben und den Hazard Ratios werden Überlebensraten aus der Kaplan-Meier-Kurve für bestimmte Zeitintervalle dargestellt (bspw. 1-Jahres-Überlebensrate). Speziell für Immunonkologika beschreiben Überlebensraten als zusätzliche Maßzahl zum Hazard Ratio sehr gut das mögliche Langzeitüberleben der Patienten.

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

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz

Progressionsfreies Überleben (PFS) wird von der EMA als patientenrelevanter Endpunkt in onkologischen Studien betrachtet: „Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient.“ (5, 13).

PFS wird von B-MS als relevante Analyse zum Gesamtüberleben (OS) angesehen, sofern Ergebnisse für das OS aufgrund der nötigen längeren Beobachtungsdauer noch nicht vorliegen bzw. nur explorativ zu betrachten sind oder wegen zu großer Verzerrung durch Folgetherapien wenig Aussagekraft haben. B-MS nimmt allerdings zur Kenntnis, dass wegen der Erhebung von Progression mittels bildgebender Verfahren (siehe Operationalisierung unten) innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der Patientenrelevanz bestehen (14).

Operationalisierung/Validität

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

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegt der patientenrelevante Endpunkt PFS keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei offenem Studiendesign als valide anzusehen.

Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30)

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die Symptomskalen des häufig genutzten onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen (15) erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln bzgl. der Morbidität durch den G-BA beurteilt worden: Für Afatinib (14) und Crizotinib (16) jeweils bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) sowie für Ruxolitinib bei der Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen (17, 18).

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegelt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den eingeschlossenen Studien anhand folgender Endpunkte beurteilt: Physikalische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion sowie gesundheitlicher Status insgesamt.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die Funktionsskalen des häufig genutzten onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen (15) erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den G-BA beurteilt worden: Für Afatinib (14) und Crizotinib (16) jeweils bei der Behandlung des NSCLC sowie für Ruxolitinib bei der Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen (17, 18). Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde mit den unten beschriebenen Methoden für metrische Endpunkte analysiert.

Generische Lebensqualität – EQ-5D

Patientenrelevanz

Die generische Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im aktuellen Befinden (Gesundheitszustand) der Patienten widerspiegelt.

Operationalisierung/Validität

Als generisches Instrument wurde der Fragebogen EQ-5D verwendet. Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, generischer Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einer eindimensionalen Maßzahl (EQ-5D-Indexwert) beschreibt. Diese fünf Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Zusätzlich enthält der EQ-5D eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands.

Das Instrument ist auch bei onkologischen Indikationen reliabel und valide (19-21). Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem validen Patientenfragebogen erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen des onkologischen Arzneimittels Afatinib bei Behandlung von NSCLC bzgl. der Lebensqualität durch den G-BA beurteilt worden (14). Die Änderung der Scores über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde mit den unten beschriebenen Methoden für metrische Endpunkte analysiert.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung

Die Verträglichkeit der Therapie wurde gemäß G-BA-Sprachpraxis in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichem UE, zu UE Grad 3-4, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie zu Therapieabbruch wegen UE. Die Hauptanalyse erfolgte, wo verfügbar, auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis, um die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten der Verträglichkeit in den behandlungsarmen adäquat zu berücksichtigen. In solchen Fällen, in denen keine Daten zur Zeitabhängigkeit vorlagen, wurden die Inzidenzmaßnahme Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risikoreduktion (ARR) bestimmt. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und zusätzlichen Analysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4

Validität

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

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Time-to-event-Endpunkte

Mortalität sowie Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde ein zweiseitiger log-rank-Test stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata verwendet. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach Randomisierungs-Strata ermittelt. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (KIs) wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die absolute Differenz der medianen Überlebenszeit (AD) in Monaten ist Nivolumab minus Komparator.

Bei den unerwünschten Ereignissen wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, wenn verfügbar. Die Verwendung von zeitadjustierten Analysen war aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern in den jeweiligen Therapiearmen (Abschnitt 4.3.1.2.1) notwendig. So belief sich z.B. in der Studie CA209-066 die Behandlungsdauer im Nivolumab-Arm auf durchschnittlich 6,4 Monate, während sie im DTIC-Arm durchschnittlich 3,3 Monate betrug. Unter Berücksichtigung der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen für die Erfassung von UE beträgt die Beobachtungszeit für UE im jeweiligen Vergleichsarm 58 % von derjenigen im jeweiligen Nivolumab-Arm. Die Behandlungsdauer und damit verbunden auch die Beobachtungszeit für UE waren größtenteils durch den Abbruch der Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression bedingt. Somit würde das wirksamere Medikament ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungszeiten für UE benachteiligt.

Diese adäquate Berücksichtigung der Unterschiede bei den Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen Verum- und Vergleichsarm in der Onkologie in Form der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses findet sich im Beschluss des G-BA zu Nintedanib bei der Bewertung der Verträglichkeit (22).

Kontinuierliche Endpunkte

Krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), generische Lebensqualität (EQ-5D)

Ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (mixed model for repeated measurements, MMRM) wurde für die Analyse der Werteänderung zur Baseline verwendet. Differenzen der zugehörigen Schätzer (least square means) sowie standardisierte mittlere Differenzen (Hedges' g) inklusive zugehöriger 95 %-KI wurden ermittelt.

Hedges' g wurde wie folgt berechnet: (Mittlere Änderung unter Nivolumab minus mittlere Änderung unter Komparator) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD), alles mit dem Korrekturfaktor $f = 1 - [3 / (4 * (N_{\text{Nivo}} + N_{\text{Komparator}} - 2) - 1)]$ multipliziert.

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

Der Zusatznutzen wird auf Basis der oben beschriebenen Hauptanalysen abgeleitet. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und zusätzlichen Analysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4 und zu Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.2.5.5.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt

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

werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

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

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

Für die Fragestellung A1 (therapienaive BRAF-V600-Mutation-positive Patienten, Vergleich mit Vemurafenib) wird ein indirekter Vergleich durchgeführt. Es liegt jeweils nur eine Studie vor. Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte, die für diese Fragestellung untersucht wurden.

Für die Fragestellung A2-1 (therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten, Vergleich mit DTIC) liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-066). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte, die für diese Fragestellung untersucht wurden.

Für den Vergleich A2-2 (therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten, Vergleich mit Ipilimumab) liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte, die für diese Fragestellung untersucht wurden.

Für die Fragestellung A3 (vorbehandelte Patienten) werden als bestverfügbare Evidenz die Ergebnisse aus den Fragestellungen A1 und A2 herangezogen. Es gilt Obenstehendes.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum

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

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

Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Alle unten beschriebenen Sensitivitäts-, Zusatz- und weitere Analysen werden nur für die jeweilige Gesamtpopulation, d.h. ohne Subgruppenanalysen, dargestellt.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Studie CA209-066 (Fragestellung A2-1)

In der Hauptanalyse wurde ein nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn (laut IVRS) stratifiziertes Cox-Modell mit Behandlungsgruppe als Kovariate zur Ermittlung der HR und des KI verwendet. Die Robustheit des Ergebnisses in Bezug auf mögliche prognostische Faktoren wurde im Rahmen folgender Sensitivitätsanalysen untersucht:

- Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlungsgruppe als Kovariate.
- Multivariates Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status (laut IVRS) und Metastasierung zu Studienbeginn (laut CRF) mit Behandlungsgruppe als Kovariate, das um folgende Faktoren adjustiert wurde: Altersgruppe (< 65 , $\geq 65 - < 75$, ≥ 75), Geschlecht (männlich, weiblich), ECOG Performance Status zu Studienbeginn (0, 1), Hirnmetastasen in der Krankengeschichte (ja, nein) und Serumspiegel der LDH (\leq oberer Normalwert, $>$ oberer Normalwert).

Studie CA209-037 (Fragestellung A3*)

In der Hauptanalyse wurde ein nach BRAF-V600-Mutationsstatus, Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor und PD-L1 Status (laut IVRS) stratifiziertes Cox-Modell mit Behandlungsgruppe als Kovariate zur Ermittlung der HR und des KI verwendet. Die Robustheit des Ergebnisses in Bezug auf mögliche prognostische Faktoren wurde im Rahmen folgender Sensitivitätsanalysen untersucht:

- Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlungsgruppe als Kovariate.
- Stratifiziertes Cox-Modell nach BRAF-V600-Mutationsstatus, Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor und PD-L1 Status (laut CRF). Die Sensitivitätsanalyse mit den Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn laut CRF wurde durchgeführt, da mindestens einer der Stratifikationsfaktoren zu Studienbeginn laut IVRS für mindestens 10 % der randomisierten Patienten abweicht.

- Multivariates Cox-Modell stratifiziert nach BRAF-V600-Mutationsstatus (laut CRF), Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor (laut CRF) und PD-L1 Status (laut IVRS) mit Behandlungsgruppe als Kovariate, das um folgende Faktoren adjustiert wurde: Altersgruppe (< 65, ≥ 65), Geschlecht (männlich, weiblich), ECOG Performance Status zu Studienbeginn (0, 1), Hirnmetastasen in der Krankengeschichte (ja, nein) und Serumspiegel der LDH (≤ oberer Normalwert, > oberer Normalwert).

Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Studie CA209-066 (Fragestellung A2-1)

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz, Operationalisierung/Validität und Analyse von PFS sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Studien CA209-066 (Fragestellung A2-1), CA209-067 (Vergleich A2-2) sowie CA209-037 (Fragestellung A3*)

Objektive Ansprechrate (ORR)

Die objektive Ansprechrate (ORR) wird von der EMA als überzeugendes Maß für die gegen den Tumor gerichtete Aktivität der medikamentösen Behandlung angesehen, da für die meisten Tumoren eine spontane Regression, die wenigstens die Kriterien eines partiellen Ansprechens erfüllt, ein seltenes Phänomen darstellt (5). Nivolumab wurde insbesondere aufgrund des erreichten dauerhaften objektiven Ansprechens von der FDA in einem beschleunigten Verfahren für vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im Dezember 2014 in den USA zugelassen (23, 24). In Anbetracht der Schwere der Erkrankung und der beschleunigten Zulassung durch die FDA wird ORR von B-MS als wichtige Zusatzanalyse angesehen. Neben der Analyse von ORR alleine werden zusätzlich auch die Häufigkeiten in den Kategorien des besten Ansprechens dargestellt (best overall response, BOR).

Die objektive Ansprechrate (ORR) ist definiert als die Anzahl von Patienten mit bestätigtem vollständigen Ansprechen (complete response, CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (partial response, PR) geteilt durch die Gesamtzahl der Patienten, jeweils pro Studienarm. BOR ist definiert als das beste Ausmaß des Ansprechens, welches im Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) objektiv dokumentierten Progression oder dem Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung (inkl. auf den Tumor ausgerichtete Strahlentherapie sowie chirurgische Behandlung) berichtet wird, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten ohne dokumentierte Progression oder ohne Folgetherapie zur Krebsbehandlung werden alle verfügbaren Messpunkte mit bestätigtem Ansprechen zur Bestimmung der BOR herangezogen. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.

In den Studien wurden unterschiedliche Operationalisierungen vorgenommen:

- Durch ein unabhängiges radiologisches Bewertungskomitee (IRRC) bestätigte ORR (A3*)

- Durch den Prüfarzt bestätigte ORR (A2 und A3*)

Die für binäre Endpunkte relevanten Effektmaße Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR), reversiertes relatives Risiko (RRR; Kehrwert des RR) sowie Risikodifferenz (ARR) von Nivolumab vs. Komparator jeweils inklusive 95 %-KI wurden nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Randomisierungsstrata berechnet. ARR ist Nivolumab minus Komparator.

Die Berechnung und Darstellung des RRR (umgedrehte Effektrichtung) erfolgten lediglich aus formalen Gründen und nur in solchen Fällen, in denen das $RR > 1$ war.

Sensitivitätsanalyse für ausgewählte Endpunkte der Lebensqualität – Studien CA209-066 (Fragestellung A2-1) sowie CA209-067 (Vergleich A2-2)

Bei gesundheitlichem Status insgesamt (gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30) sowie EQ-5D-Index-Wert und EQ-5D Visueller Analogskalenwert (generische Lebensqualität gemäß EQ-5D) wurde jeweils als Sensitivitätsanalyse die mittlere Werteänderung zur Baseline pro Erhebungszeitpunkt mit einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate bestimmt.

Diese Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden grafisch in Form des zeitlichen Verlaufs der jeweiligen mittleren Werteänderung zur Baseline inklusive Standardfehler für Nivolumab und Komparator dargestellt.

Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Verträglichkeit

Inzidenzdichten

Die Robustheit der Ergebnisse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE wurde mit Hilfe einer zweiten zeit-adjustierten Analyse überprüft. Dazu wurden Inzidenzdichten (ID) definiert als Anzahl Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahre berechnet. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde das Inzidenzdichte-Verhältnis (incidence density ratio, IDR) von Nivolumab vs. Komparator mit zweiseitigem 95 %-KI mit einem nach Randomisierungs-Strata stratifizierten exakten Poisson-Modell ermittelt.

Ergänzende Beschreibung des Sicherheitsprofils – Zusatzanalysen

Zusatzanalyse 1: Arzneimittelnebenwirkungen (NW)

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

Die Arzneimittelnebenwirkungen werden analog zur Hauptanalyse der allgemeinen unerwünschten Ereignisse ausgewertet und dargestellt.

Zusatzanalyse 2: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE)

Immunonkologika rufen aufgrund ihres Wirkmechanismus spezifische immunvermittelte Nebenwirkungen (irUE) hervor. Diese UE gelten spezifisch für Nivolumab und sind somit hoch verzerrt zu Ungunsten von Nivolumab. Das mögliche Auftreten von irUE wurde in den Studien besonders monitoriert; spezifische Richtlinien für den Umgang mit irUE waren Bestandteil der Studienprotokolle und sind Bestandteil der Fachinformation. Daher sieht B-MS diese Analyse als wichtige Zusatzanalyse an. Da irUE eine Teilmenge der untersuchten UE sind, werden sie jedoch nicht für eine Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Identifizierung von irUE unter den dokumentierten UE erfolgte Prüfarzt-unabhängig anhand von 4 Leitprinzipien:

- 1) UE, die sich in Art, Häufigkeit oder Schwere von UE unterscheiden können, die von Nicht-Immuntherapien verursacht werden
- 2) UE, die zu ihrer Behandlung einer Immunsuppression (z.B. mit Kortikosteroiden) bedürfen können
- 3) UE, bei denen frühzeitige Erkennung und Behandlung eine schwere Toxizität abschwächen können
- 4) UE, für welche mehrfache Ereignisbezeichnungen zu benutzen sind, um eine einzelne UE-Art zu beschreiben, und die somit die Zusammenfassung verschiedener Bezeichnungen zur vollständigen Charakterisierung notwendig machen können

Es wurden sieben Kategorien definiert: endokrine irUE, gastrointestinale irUE, hepatische irUE, pulmonale irUE, renale irUE, irUE der Haut, sowie Überempfindlichkeits-/Infusions-Reaktionen.

Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse bei irUE erfolgt zu jeglichem irUE sowie zu einzelnen Kategorien, zu irUE Grad 3-4, zu irSUE sowie zu Therapieabbruch wegen irUE in Analogie zur Hauptanalyse der unerwünschten Ereignisse.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

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

Subgruppenanalysen bei Fragestellung A1: Nivolumab versus Vemurafenib, CA209-066 und BRIM3

Die durchgeführten Subgruppenanalysen bei therapie-naiven Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist (Fragestellung A1: Nivolumab versus Vemurafenib, RCTs CA209-066, BRIM3), sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Für die Studie CA209-066 wurden die entsprechenden Subgruppenanalysen mit den in der BRIM3 verwendeten Schnittpunkten für den Endpunkt Mortalität durchgeführt, um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen.

Tabelle 4-8: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen bei Fragestellung A1 (RCT CA209-066, BRIM3)

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Mortalität	Verträglichkeit
ECOG PS <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 ▪ 1 	a priori geplant in der BRIM3 a priori geplant in der CA209-066	a priori geplant in der BRIM3 a priori geplant in der CA209-066
Metastasierungs-Stadium zu Baseline <ul style="list-style-type: none"> ▪ M1a ▪ M1b ▪ M1c 	a priori geplant in der BRIM3 post-hoc in der CA209-066 entsprechend den Trennpunkten der BRIM3	n.d.
LDH zu Baseline <ul style="list-style-type: none"> ▪ LDH normal 	a priori geplant in der BRIM3 a priori geplant in der CA209-066	n.d.

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Mortalität	Verträglichkeit
▪ LDH erhöht		
Alter (1) ▪ Alter <65 ▪ Alter ≥ 65	a priori geplant in der BRIM3 post-hoc in der CA209-066	a priori geplant in der BRIM3 post-hoc in der CA209-066
Alter (2) ▪ Alter <40 ▪ Alter 41-54 ▪ Alter 55-64 ▪ Alter 65-74 ▪ Alter ≥75	a priori geplant in der BRIM3 post-hoc in der CA209-066 entsprechend den Trennpunkten der BRIM3	n.d.
Geschlecht ▪ Männlich ▪ Weiblich	a priori geplant in der BRIM3 a priori geplant in der CA209-066	a priori geplant in der BRIM3 a priori geplant in der CA209-066
Quellen: (25, 26) ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; n.d. = nicht durchgeführt; PS = Performance Status		

Subgruppenanalysen bei Fragestellung A2-1: Nivolumab versus DTIC, CA209-066

Die durchgeführten Subgruppenanalysen bei therapie-naiven Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist (Fragestellung A2-1: Nivolumab versus DTIC, RCT CA209-066), sind in Tabelle 4-9 zusammengestellt. Zusätzlich zu den im Studienprotokoll a priori geplanten und festgelegten Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (25), wurden folgende Subgruppenanalysen für die Nutzenbewertung zusätzlich (post hoc) definiert und durchgeführt:

- Altersgruppe I (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Rasse II (weiß vs. andere)
- Region II (West-Europa vs. Kanada vs. Rest der Welt)

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

Tabelle 4-9: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen bei Fragestellung A2-1 (RCT CA209-066)

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	CA209-066	
	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	Verträglichkeit (UE)
PD-L1 Status	a priori geplant	post hoc

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	CA209-066	
	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	Verträglichkeit (UE)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Positiv ▪ negativ / nicht quantifizierbar 		
Metastasierung zu Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> ▪ M0 / M1a / M1b ▪ M1c 	a priori geplant	post hoc
Altersgruppe I <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre 	post hoc	post hoc
Altersgruppe II <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 - < 75 Jahre ▪ ≥ 75 Jahre 	a priori geplant	a priori geplant
Altersgruppe III <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 - < 75 Jahre ▪ ≥ 75 - < 85 Jahre ▪ ≥ 85 Jahre 	n.d.	post hoc (von der EMA zusätzlich angefordert)
Geschlecht <ul style="list-style-type: none"> ▪ Männlich ▪ weiblich 	a priori geplant	a priori geplant
Rasse I <ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ afroamerikanisch ▪ asiatisch ▪ andere 	a priori geplant	a priori geplant
Rasse II <ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ andere 	post hoc	post hoc
Region I <ul style="list-style-type: none"> ▪ West-Europa + Kanada ▪ Rest der Welt 	a priori geplant	a priori geplant
Region II <ul style="list-style-type: none"> ▪ West-Europa ▪ Kanada ▪ Rest der Welt 	post hoc	post hoc
ECOG Performance Status <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 ▪ 1 	a priori geplant	post hoc

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	CA209-066	
	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	Verträglichkeit (UE)
Hirnmetastasen ▪ Ja ▪ nein	a priori geplant	post hoc
Raucher ▪ ja ▪ nein	a priori geplant	n.d.
Serumspiegel der LDH I ▪ ≤ ULN ▪ > ULN	a priori geplant	n.d.
Serumspiegel der LDH II ▪ ≤ 2 * ULN ▪ > 2 * ULN	a priori geplant	n.d.
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie ▪ neoadjuvant ▪ adjuvant	a priori geplant	n.d.
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie ▪ < 6 Monate ▪ ≥ 6 Monate	a priori geplant	n.d.
Stadium der Erkrankung nach AJCC ▪ III ▪ IV	a priori geplant	post hoc
Behandlungsdauer ▪ ≤ 1 Monat ▪ > 1 - ≤ 3 Monate ▪ > 3 - ≤ 6 Monate ▪ > 6 - ≤ 12 Monate ▪ > 12 Monate	n.d.	post hoc (von der EMA zusätzlich angefordert)
AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EMA = European medicines Agency; LDH = Laktatdehydrogenase; n.d. = nicht durchgeführt; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschte Ereignisse; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN		

Bei den unerwünschten Ereignissen (UE) waren für die Studie CA209-066 in einem studienübergreifenden statistischen Analyseplan (SAP) die als a priori gekennzeichneten Subgruppen definiert (25). Im Rahmen des Zulassungsverfahrens hatte die EMA post hoc zusätzliche Subgruppenanalysen angefordert (Altersgruppe III, Behandlungsdauer). Zusätzlich wurden weitere Subgruppenanalysen für die Nutzenbewertung definiert und post

hoc durchgeführt, die sich an den Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte orientieren (Tabelle 4-9). Die zusätzlich (post hoc) definierten und durchgeführten Subgruppenanalysen bei den UE sollen gemäß G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) dazu dienen, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext besser beurteilen zu können und insbesondere auch die Faktoren Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte auf Effektmodifikation untersuchen zu können.

Subgruppenanalysen bei Vergleich A2-2: Nivolumab versus Ipilimumab, CA209-067

Die durchgeführten Subgruppenanalysen bei therapienaiven Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist (Vergleich A2-2: Nivolumab versus Ipilimumab, RCT CA209-067), sind in Tabelle 4-10 zusammengestellt. Zusätzlich zu den im Studienprotokoll a priori geplanten und festgelegten Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität (27), wurde folgende Subgruppenanalyse zusätzlich (post hoc) definiert und durchgeführt:

- Rasse II (weiß vs. andere)

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

Tabelle 4-10: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen bei Vergleich A2-2 (RCT CA209-067)

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	CA209-067	
	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	Verträglichkeit (UE)
PD-L1 Status <ul style="list-style-type: none"> ▪ Positiv ▪ negativ / nicht quantifizierbar 	a priori geplant	post hoc
Metastasierung zu Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> ▪ M0 / M1a / M1b ▪ M1c 	a priori geplant	post hoc
Altersgruppe I <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre 	a priori geplant	post hoc
Altersgruppe II <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 - < 75 Jahre ▪ ≥ 75 Jahre 	a priori geplant	a priori geplant
Altersgruppe III <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 - < 75 Jahre ▪ ≥ 75 - < 85 Jahre 	n.d.	post hoc (analog zu CA209-066)

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	CA209-067	
	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	Verträglichkeit (UE)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 85 Jahre 		
Geschlecht <ul style="list-style-type: none"> ▪ männlich ▪ weiblich 	a priori geplant	a priori geplant
Rasse I <ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ afroamerikanisch ▪ asiatisch ▪ andere 	a priori geplant	a priori geplant
Rasse II <ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ andere 	post hoc	post hoc
Region <ul style="list-style-type: none"> ▪ USA ▪ Europäische Union ▪ Australien ▪ Rest der Welt 	a priori geplant	a priori geplant
ECOG Performance Status <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 ▪ 1 	a priori geplant	post hoc
Hirnmetastasen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja ▪ nein 	a priori geplant	post hoc
Raucher <ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	n.d.
Serumspiegel der LDH I <ul style="list-style-type: none"> ▪ \leq ULN ▪ $>$ ULN 	a priori geplant	n.d.
Serumspiegel der LDH II <ul style="list-style-type: none"> ▪ $\leq 2 * ULN$ ▪ $> 2 * ULN$ 	a priori geplant	n.d.
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ neoadjuvant ▪ adjuvant 	a priori geplant	n.d.
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 6 Monate 	a priori geplant	n.d.

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	CA209-067	
	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	Verträglichkeit (UE)
▪ ≥ 6 Monate		
Stadium der Erkrankung nach AJCC ▪ III ▪ IV	a priori geplant	post hoc
Behandlungsdauer ▪ ≤ 1 Monat ▪ $> 1 - \leq 3$ Monate ▪ $> 3 - \leq 6$ Monate ▪ $> 6 - \leq 12$ Monate ▪ > 12 Monate	n.d.	post hoc (analog zu CA209-066)
AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; n.d. = nicht durchgeführt; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschte Ereignisse; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN		

Bei den unerwünschten Ereignissen (UE) waren für die Studie CA209-067 in einem studienübergreifenden statistischen Analyseplan (SAP) die als a priori gekennzeichneten Subgruppen definiert (27). Zusätzlich wurden weitere Subgruppenanalysen definiert und post hoc durchgeführt, die sich an den Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte orientieren (Tabelle 4-10). Die zusätzlich (post hoc) definierten und durchgeführten Subgruppenanalysen bei den UE sollen dazu dienen, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext besser beurteilen zu können und insbesondere auch die Faktoren Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte auf Effektmodifikation gemäß G-BA-VerfO untersuchen zu können.

Subgruppenanalysen bei Fragestellung A3*: Nivolumab versus DTIC, CA209-037

Die durchgeführten Subgruppenanalysen bei vorbehandelten Patienten (Fragestellung A3*, RCT CA209-037), sind in Tabelle 4-11 zusammengestellt. Diese werden nur der Vollständigkeit halber dargestellt, da die Studie CA209-037 wegen des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 4.3.1.3.5) nicht für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden kann. Vielmehr werden die Ergebnisse der Fragestellungen A1 (CA209-066, BRIM3) und A2-1 (CA209-066) und des Vergleichs A2-2 (CA209-067 BRAFwt-Population) zur Ableitung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Patienten (A3) herangezogen (siehe Abschnitte 4.3.1.3.4 und 4.4.2.3).

Zusätzlich zu den im Studienprotokoll der Studie CA209-037 a priori geplanten und festgelegten Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität (28), wurden folgende Subgruppenanalysen für die Nutzenbewertung zusätzlich (post hoc) definiert und durchgeführt:

- Rasse II (weiß vs. andere)

- Region II (West-Europa vs. Kanada vs. Rest der Welt vs. USA)
- Raucher (ja vs. nein)
- Stadium der Erkrankung nach AJCC (III vs. IV)

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

Tabelle 4-11: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen bei Fragestellung A3* (RCT CA209-037)

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	CA209-037	
	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	Verträglichkeit (UE)
PD-L1 Status <ul style="list-style-type: none"> ▪ positiv ▪ negativ / nicht quantifizierbar 	a priori geplant	post hoc
BRAF Status <ul style="list-style-type: none"> ▪ BRAF-Mutation positiv ▪ BRAF-Mutation negativ (Wildtyp) 	a priori geplant	post hoc
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja ▪ nein 	a priori geplant	n.d.
Metastasierung zu Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> ▪ M0 / M1a / M1b ▪ M1c 	a priori geplant	post hoc
Altersgruppe I <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre 	a priori geplant	post hoc
Altersgruppe II <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 - < 75 Jahre ▪ ≥ 75 Jahre 	a priori geplant	a priori geplant
Altersgruppe III <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 - < 75 Jahre ▪ ≥ 75 - < 85 Jahre ▪ ≥ 85 Jahre 	n.d.	post hoc (von der EMA zusätzlich angefordert)
Geschlecht <ul style="list-style-type: none"> ▪ männlich ▪ weiblich 	a priori geplant	a priori geplant

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	CA209-037	
	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	Verträglichkeit (UE)
Rasse I <ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ afroamerikanisch ▪ asiatisch ▪ andere 	a priori geplant	a priori geplant
Rasse II <ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ andere 	post hoc	post hoc
Region I <ul style="list-style-type: none"> ▪ West-Europa + Kanada + Rest der Welt ▪ USA 	a priori geplant	a priori geplant
Region II <ul style="list-style-type: none"> ▪ West-Europa ▪ Kanada ▪ Rest der Welt ▪ USA 	post hoc	post hoc
ECOG Performance Status <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 ▪ 1 	a priori geplant	post hoc
Hirnmetastasen <ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	post hoc
Raucher <ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	post hoc	n.d.
Serumspiegel der LDH I <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ ULN ▪ > ULN 	a priori geplant	n.d.
Serumspiegel der LDH II <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 2 * ULN ▪ > 2 * ULN 	a priori geplant	n.d.
Stadium der Erkrankung nach AJCC <ul style="list-style-type: none"> ▪ III ▪ IV 	post hoc	post hoc
Behandlungsdauer <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 1 Monat ▪ > 1 - ≤ 3 Monate 	n.d.	post hoc (von der EMA zusätzlich angefordert)

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	CA209-037	
	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität	Verträglichkeit (UE)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 3 - ≤ 6 Monate ▪ > 6 - ≤ 12 Monate ▪ > 12 Monate 		
AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EMA = European Medicines Agency; LDH = Laktatdehydrogenase; n.d. = nicht durchgeführt; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschte Ereignisse; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN		

Bei den UE waren für die Studie CA209-037 in einem studienübergreifenden statistischen Analyseplan (SAP) ausschließlich die als a priori gekennzeichneten Subgruppen definiert (28). Im Rahmen des Zulassungsverfahrens hatte die EMA post hoc zusätzliche Subgruppenanalysen angefordert (Altersgruppe III, Behandlungsdauer). Zusätzlich wurden weitere Subgruppenanalysen für die Nutzenbewertung definiert und post hoc durchgeführt, die sich an den Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte orientieren (Tabelle 4-11). Die zusätzlich (post hoc) definierten und durchgeführten Subgruppenanalysen bei den UE sollen dazu dienen, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext besser beurteilen zu können und insbesondere auch die Faktoren Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte auf Effektmodifikation gemäß G-BA-Verfahrensordnung untersuchen zu können.

Insgesamt reflektieren die jeweils durchgeführten Subgruppenanalysen (a priori geplante sowie post hoc definierte) in Tabelle 4-9, Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 zum einen die prognostischen Faktoren im Anwendungsgebiet, die in Abschnitt 4.3.1.2.1 als Charakteristika der Studienpopulationen beschrieben sind. Hierzu zählen neben Alter, Geschlecht, Ethnie und Gesundheitszustand (ECOG-Performance Status) insbesondere das Tumorstadium, der Metastasierungs(M)-Status, das Vorliegen von Hirnmetastasen sowie der Serumspiegel der LDH. Zum anderen erlauben sie die Untersuchung von Ländereffekten und Effekten von Tumoreigenschaften (z.B. BRAF/PD-L1 Status).

Methodik der Subgruppenanalysen

Für den Vergleich der beiden Behandlungen innerhalb von Subgruppen der Patienten wurden die nachstehend beschriebenen Methoden verwendet. Für alle Subgruppenanalysen wurden unstratifizierte Analysen verwendet.

Time-to-event-Analysen

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariaten verwendet. Zur Untersuchung von heterogenen Behandlungseffekten innerhalb

von Subgruppen der Patienten wurde der Chi-Quadrat-Test für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Interaktionstest verwendet.

Kontinuierliche Endpunkte

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte verwendet. Kovariaten des Modells waren analog zur Analyse der Gesamtpopulation Wert zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status und BRAF Status (sofern zutreffend). Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Zur Untersuchung von heterogenen Behandlungseffekten innerhalb von Subgruppen der Patienten wurde der Typ-III-F-Test für feste Effekte für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Interaktionstest verwendet.

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden in Form von Tabellen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation dargestellt. Zusätzlich werden in einer separaten Spalte die Interaktions-p-Werte des jeweiligen Tests dargestellt.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (2) ist ein Interaktions-p-Wert von $\geq 0,05$ und $< 0,2$ als Hinweis auf eine Effektmodifikation anzusehen, ein Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Basis der Interaktions-p-Werte war jedoch eine Reihe von Limitationen (2) zu berücksichtigen.

So konnten die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. Jede Analyse ist daher nur als deskriptiv zu betrachten und sollte unter Einbeziehung der medizinischen Rationale, der Konsistenz der Ergebnisse über die Endpunkte hinweg und des Ergebnisses für die Gesamtpopulation vorsichtig interpretiert werden. Ein p-Wert von 0,2 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 20 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Hinweis auf Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Ein p-Wert von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt).

Des Weiteren waren die eingeschlossenen RCTs nicht dahingehend gepowert, um Überlegenheit von Nivolumab vs. ZVT in den Subgruppen aufzudecken (2, 25, 27, 28), und nur für wenige Subgruppen wurde stratifiziert randomisiert. Daher sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann nur sehr vorsichtig interpretierbar, wenn die Patientenzahlen zwischen den Behandlungsgruppen in den Kategorisierungen der Subgruppen sehr ungleich verteilt sind, oder wenn bestimmte Kategorien innerhalb der Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen und daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen ist.

Die Ableitung von Aussagen aus den Effekten, die in den Subgruppen beobachtet wurden, erfolgte unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Interaktionstests und deren oben beschriebenen Limitationen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

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

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

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

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

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

Fragestellung A1: Indirekter Vergleich Nivolumab vs. Vemurafenib

Da für die Fragestellung A1 direkte Evidenz von Nivolumab vs. Vemurafenib in der Subgruppe der BRAF-V600-Mutations positiven Patienten nicht vorliegt, wird geprüft, ob ein indirekter Vergleich möglich ist, um den Zusatznutzen zu belegen. Die Methode wird im Folgenden beschrieben:

Für systematische Studienregister- und Literaturrecherche, sowie Beschreibung der Suchstrategien: s.o.

Methodik der indirekten Vergleiche: Die indirekten Vergleiche wurden auf Basis der Methode nach Bucher (29) sowohl für binäre als auch für Überlebenszeit-Endpunkte

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

durchgeführt. Dabei wurden alle verfügbaren Studien verwendet, soweit sie für einen indirekten Vergleich geeignet waren.

Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz: Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Nivolumab und Vemurafenib erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ferner ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, in denen DTIC als Brückenkomparator diente. DTIC war der einzig mögliche Brückenkomparator, da zu Vemurafenib zum Zeitpunkt der Durchführung des indirekten Vergleichs nur Ergebnisse von RCT vorlagen, die die aktive Substanz gegen DTIC vergleichen.

Für Nivolumab liegt in diesem Anwendungsgebiet eine RCT gegen DTIC vor, die aus historischen Gründen nur Patienten ohne BRAF-V600-Mutation eingeschlossen hatte (25). Retrospektive Analysen zur Unabhängigkeit vom BRAF-Mutationsstatus von Nivolumab (30, 31), sowie Analysen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen der Phase-III-Studie CA209-067 konnten zeigen, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab durch den BRAF-Mutationsstatus nicht beeinflusst ist; weitere Einzelheiten finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 (Tabelle 4-189, Abbildung 18, Tabelle 4-190, Tabelle 4-191, Tabelle 4-192, Tabelle 4-193). Analog zum Anwendungsgebiet wird daher davon ausgegangen, dass Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab unabhängig vom Mutationsstatus sind. Auch für den Brückenkomparator DTIC gibt es keinen Hinweis, dass der Mutationsstatus Wirksamkeit oder Sicherheit von DTIC beeinflussen könnte (32, 33).

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Untersuchung auf Heterogenität: Falls erforderlich und soweit mehr als eine Studie pro Behandlung vorlag, wurden die eingeschlossenen Studien mittels Meta-Analyse auf Heterogenität untersucht. Zur Heterogenitätsuntersuchung wurde Cochran's Q Test verwendet sowie der Index I². Ein p-Wert unter 0,05 zeigt einen Beleg für eine Heterogenität, ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 einen Hinweis.

Analyse zeitabhängiger und binärer Endpunkte: Der adjustierte Vergleich basiert auf den berichteten relativen Effektmaßen (Hazard Ratio, Odds Ratio, Relatives Risiko) für die jeweiligen Studien. Der Standardfehler wurde aus der unteren Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls wie folgt berechnet.

$$SE(\ln\theta_{AB \text{ vs. } BC}) = \frac{\ln\theta_{AB \text{ vs. } BC} - \ln(LCLM)}{1,96} \quad (1)$$

mit $\ln\theta_{AB \text{ vs. } BC}$ = natürlicher Logarithmus des Effektschätzers θ für aktive Behandlung vs. Brückenkomparator, LCLM = untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das Effektschätzers.

Das relative Effektmaß von Nivolumab vs. Vemurafenib wurde dann berechnet als Differenz der logarithmierten Effektmaße der aktiven Behandlung zu Placebo:

$$\text{Ln}\theta_{\text{NIV vs. VEM}} = \text{Ln}\theta_{\text{NIV vs. BC}} - \text{Ln}\theta_{\text{VEM vs. BC}} \quad (2)$$

mit NIV = Nivolumab, VEM = Vemurafenib, BC = Brückenkomparator.

Der für das 95 %-Konfidenzintervall (KI) benötigte Standardfehler wurde bestimmt als $SE(\text{Ln}\theta_{\text{NIV vs. VEM}}) = \sqrt{SE(\text{Ln}\theta_{\text{NIV vs. BC}})^2 - SE(\text{Ln}\theta_{\text{VEM vs. BC}})^2}$. (3)

Das Effektmaß ergibt sich dann als

$$\theta_{\text{NIV vs. VEM}} = \exp(\text{Ln}\theta_{\text{NIV vs. VEM}}) \quad (4)$$

und das 95 %-Konfidenzintervall als

$$\exp(\text{Ln}\theta_{\text{NIV vs. VEM}} \pm 1,96 \cdot \text{Ln} SE_{\text{NIV vs. VEM}}) \quad (5)$$

Der adjustierte Vergleich auf Basis des absoluten Effektmaßes Risikodifferenz für die Studien wurde wie folgt bestimmt. Der Standardfehler wurde aus der unteren Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls wie folgt berechnet.

$$SE(\theta_{\text{AB vs. BC}}) = \frac{\theta_{\text{AB vs. BC}} - (\text{LCLM})}{1,96} \quad (6)$$

mit $\theta_{\text{AB vs. BC}}$ = Effektschätzer θ für aktive Behandlung vs. Brückenkomparator, LCLM = untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das Effektschätzers.

Die Risikodifferenz von Nivolumab vs. Vemurafenib wurde dann berechnet als Differenz der Effektmaße der aktiven Behandlung zu Placebo:

$$\theta_{\text{NIV vs. VEM}} = \theta_{\text{NIV vs. BC}} - \theta_{\text{VEM vs. BC}} \quad (7)$$

mit NIV = Nivolumab, VEM = Vemurafenib, BC = Brückenkomparator.

Der für das 95 %-Konfidenzintervall (KI) benötigte Standardfehler wurde bestimmt als $SE(\theta_{\text{NIV vs. VEM}}) = \sqrt{SE(\theta_{\text{NIV vs. BC}})^2 - SE(\theta_{\text{VEM vs. BC}})^2}$. (8)

Das 95 %-Konfidenzintervall ergibt sich als

$$(\theta_{\text{NIV vs. VEM}} \pm 1,96 \cdot SE_{\text{NIV vs. VEM}}) \quad (9)$$

Die statistischen Analysen wurden mit der Software SAS (Version 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt. Für den indirekten Vergleich wurde ein SAS-Programm der folgenden Form genutzt:

* Bestimmung des Standardfehlers;

```
data dataset;
  set dataset;
  if em in ("HR","RR","OR") then ldiff = log(diff_v_p);
  if em in ("HR","RR","OR") then llclm = log(diff_lclm);
  if em in ("HR","RR","OR") then ldiff_se = (ldiff - llclm)/1.96;
  if em in ("HR","RR","OR") then diff_se = exp(ldiff_se);
  if em in ("ARR") then diff_se = (diff_v_p - diff_lclm)/1.96;
run;
```

* Berechnung des indirekten Vergleichs;

```
data dataset;
  set dataset;
  if em in ("HR","RR","OR") then lDiff_1 = ldiff_c - ldiff_e;
  if em in ("HR","RR","OR") then diff_1 = exp(ldiff_1);
  if em in ("HR","RR","OR") then lse_1 = sqrt(ldiff_c_se**2 + ldiff_e_se**2);
  if em in ("HR","RR","OR") then se_1 = exp(lse_1);
  if em in ("HR","RR","OR") then llclm_1 = ldiff_1 - 1.96*lse_1;
  if em in ("HR","RR","OR") then luclm_1 = ldiff_1 + 1.96*lse_1;
  if em in ("HR","RR","OR") then lclm_1 = exp(llclm_1);
  if em in ("HR","RR","OR") then uclm_1 = exp(luclm_1);

  if em in ("ARR") then Diff_1 = diff_c - diff_e;
  if em in ("ARR") then se_1 = sqrt(diff_c_se**2 + diff_e_se**2);
  if em in ("ARR") then lclm_1 = diff_1 - 1.96*se_1;
  if em in ("ARR") then uclm_1 = diff_1 + 1.96*se_1;
run;
```

Subgruppenanalysen wurden analog durchgeführt, wobei für jede Subgruppe der Effektschätzer des indirekten Vergleichs und das zugehörige 95 %-KI bestimmt wurden. Es wurden alle Subgruppenanalysen berichtet, für die Daten und Effektmaße in beiden Studien vorlagen. Die detaillierte Liste der dargestellten Subgruppen findet sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Fragestellung A2

Trifft nicht zu.

Fragestellung A3

Für den Vergleich mit Vemurafenib wurde der indirekte Vergleich aus Fragestellung A1 verwendet. Die Beschreibung der Methodik findet sich in diesem Abschnitt unter Fragestellung A1.

Für den Vergleich gegen DTIC sowie Ipilimumab wurden die Ergebnisse aus der Fragestellung A2-1 sowie dem Vergleich A2-2 verwendet, für die jeweils direkte Evidenz vorlag.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CA209-037	ja	ja	Laufend	<p>Die Studiendauer hängt vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab</p> <p><u>Follow-up UE:</u> 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation</p> <p><u>Follow-up Survival:</u> geplant 5 Jahre</p> <p><u>Datenschnitt 12.11.2014:</u> <i>Nivolumab</i> Behandlungsdauer: Ø 6,5 (0 – 20,3) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): Ø 9,8 (< 0,1 – 20,7) Monate</p> <p><i>Investigator's Choice</i> Behandlungsdauer: Ø 2,2 (0 – 14,2) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): Ø 9,5 (< 0,1 – 18,4) Monate</p>	<p>Arm A: Nivolumab</p> <p>Arm B: Investigator's Choice (DTIC oder Carboplatin+Paclitaxel)</p>
CA209-038	nein	ja	Laufend	5 Jahre geplant	<p>Part 1: Einarmig Nivolumab</p> <p>Part 2: Einarmig Nivolumab plus Ipilimumab</p> <p>Part 3: Arm A Nivolumab plus Ipilimumab Arm B Nivolumab (zusätzlich war Arm C</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Ipilimumab geplant) Part 4: Arm D Nivolumab plus Ipilimumab Arm E Nivolumab
CA209-064	nein	ja	Laufend	2 Jahre geplant	Arm A: Induktionsphase mit Nivolumab gefolgt von Ipilimumab, Dauertherapie Nivolumab Arm B: Induktionsphase mit Ipilimumab gefolgt von Nivolumab, Dauertherapie Nivolumab (Sequenzunterschied)
CA209-066	ja	ja	doppleblinde Phase abgeschlossen, offene Extensionsphase laufend	Die Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab Follow-up UE: 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation <u>Nivolumab</u> Behandlungsdauer: $\bar{\varnothing}$ 6,4 (< 0,1 – 16,6) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): $\bar{\varnothing}$ 8,8 (0,6 – 16,6) Monate <u>DTIC</u> Behandlungsdauer: $\bar{\varnothing}$ 3,3 (< 0,1 – 12,9) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): $\bar{\varnothing}$ 7,3 (0,2 – 15,7) Monate	Arm A: Nivolumab Arm B: DTIC
CA209-067	nein	ja	Laufend	3,3 Jahre geplant <u>Mit Datenschnitt</u>	Arm A: Nivolumab Arm B: Nivolumab plus

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				<u>17.02.2015:</u> <u>Behandlungsdauer</u> Nivolumab Median 15 Dosen (1 – 38) Nivolumab plus Ipilimumab Median 4 Dosen (1 – 39 bzw. 1 – 4) Ipilimumab Median 4 Dosen (1 – 4) <u>Nachbeobachtung</u> Follow-up UE: 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation Median Follow-up in den 3 Gruppen 12,2-12,5 Monate	Ipilimumab Arm C: Ipilimumab
CA209-170	nein	ja	Laufend	3 Jahre	Kohorte 1: Nivolumab Kohorte 2: Nivolumab Kohorte 3: Nivolumab plus Ipilimumab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-12 haben den Stand vom 09.06.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CA209-038	Laufende Biomarker-Studie, falsche ZVT (Nivolumab versus Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab)
CA209-064	Laufende Studie, keine Monotherapie, sondern Sequenztherapie (Nivolumab => Ipilimumab versus Ipilimumab => Nivolumab)
CA209-170	Laufende Studie
ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

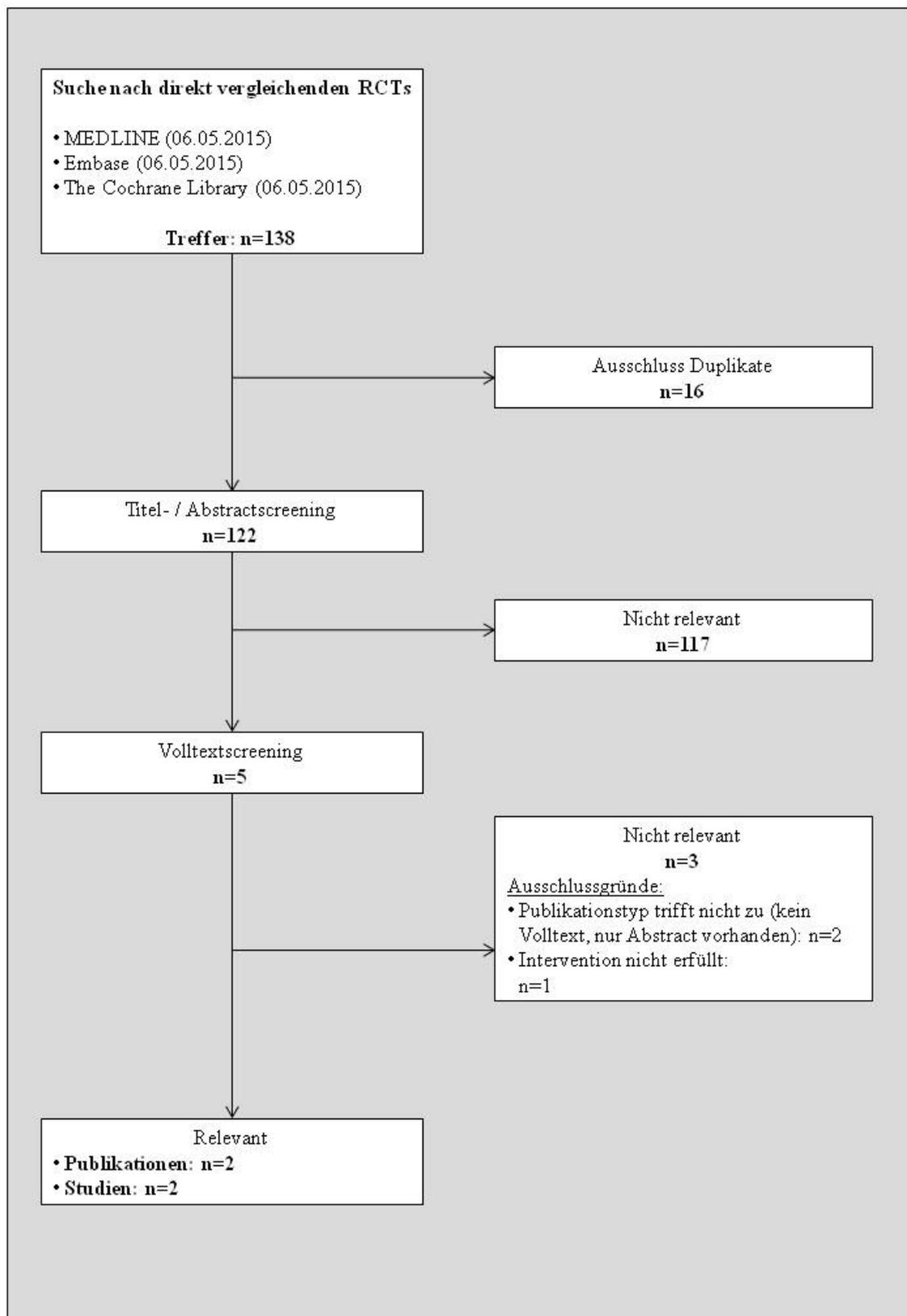


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^(a))	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CA209-037	Clinicaltrials.gov Register- eintrag NCT01844505 (34) ICTRP WHO Register (35) EU Clinical Trials Register 2012-001828-35 (36) PharmNet.Bund (37)	Ja	ja	laufend
CA209-066	Clinicaltrials.gov Register- eintrag NCT01721772 (38) ICTRP WHO Register (39) EU Clinical Trials Register 2012-003718-16 (40) PharmNet.Bund (41)	Ja	ja	doppelblinde Phase abgeschlossen, offene Extensionsphase laufend
CA209-067	Clinicaltrials.gov Register- eintrag NCT01844505 (42) ICTRP WHO Register (43) EU Clinical Trials Register 2012-005371-13 (44) PharmNet.Bund (45)	ja	nein	laufend

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-14 haben den Stand 12.05.2015 (Zuletzt durchgeführte Recherche der Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B). Die 3 laut Tabelle 4-14 relevanten Studien wurden jeweils in 4 Studienregistern gefunden, woraus sich eine Trefferzahl von 12 ergibt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^(a)		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^(b) (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^(c) (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
CA209-037	ja	ja	nein	ja (28, 46-50)	ja (34-37)	ja (23, 24)
CA209-066	ja	ja	nein	ja (25, 46, 51, 52)	ja (38-41)	ja (53, 54)
CA209-067	nein	ja	nein	ja (27, 46, 55, 56)	ja (42-45)	ja (30, 31)

(a) Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

(b) Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

(c) Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^(a)		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^(b) (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^(c) (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CA209-066 (A2-1)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom BRAFwt (Stadium III und IV)	<u>Nivolumab</u> (n = 210) <u>DTIC</u> (n = 208)	Die Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab <u>Nivolumab</u> Behandlungsdauer: Ø 6,4 (< 0,1 – 16,6) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): Ø 8,8 (0,6 – 16,6) Monate <u>DTIC</u> Behandlungsdauer: Ø 3,3 (< 0,1 – 12,9) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): Ø 7,3 (0,2 – 15,7) Monate <u>UE</u> FU 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation	Argentinien, Australien, Kanada, Chile, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Mexiko, Norwegen, Polen, Spanien, Schweden 01/2013 – 06/2014	<u>Primärer EP:</u> OS <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> gesundheitsbezogene Lebensqualität, generische Lebensqualität, Verträglichkeit (UE)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CA209-067 (Gesamt- population)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III und IV)	Nivolumab (n = 316) Nivolumab plus Ipilimumab (n = 314) Ipilimumab (n = 315)	<u>Behandlungsdauer</u> Nivolumab Median 15 Dosen (1 – 38) Nivolumab plus Ipilimumab Median 4 Dosen (1 – 39 bzw. 1 – 4) Ipilimumab Median 4 Dosen (1 – 4) <u>Nachbeobachtung</u> Median Follow-up in den 3 Gruppen 12,2-12,5 <u>UE</u> Follow-up 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation <u>Datenschnitt</u> 17.02.2015	USA, Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Irland, Israel, Italien, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Polen, Spanien, Schweden, Schweiz, United Kingdom 05/2013 – laufend (Analyse PFS mit Datenschnitt 17.02.2015)	<u>Primärer EP:</u> OS, PFS <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> gesundheitsbezogene Lebensqualität generische Lebensqualität Verträglichkeit (UE),
CA209-037 (Gesamt- population)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom und Progress während oder nach Anti- CTLA-4- (Ipilimumab)- Therapie bei BRAFWt sowie	Nivolumab (n = 272) Investigator's Choice (n = 133)	Die Studiendauer hängt vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab <u>UE</u> FU 30 Tage und 100 Tage nach	Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande, Österreich, Spanien, Schweiz, USA 12/2012 – 11/2014	<u>Primärer EP:</u> OS ORR , <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> PFS, gesundheitsbezogene Lebensqualität generische

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		während oder nach Anti-CTLA-4- (Ipilimumab)- und BRAF-Inhibitor- Therapie bei BRAF+ (vorbehandelte Patienten, Stadium III und IV)		Beendigung der Studienmedikation <u>Survival FU:</u> geplant 5 Jahre <u>Datenschnitt</u> <u>12.11.2014:</u> <i>Nivolumab</i> Behandlungsdauer: Ø 6,5 (0 – 20,3) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): Ø 9,8 (< 0,1 – 20,7) Monate <i>Investigator's Choice</i> Behandlungsdauer: Ø 2,2 (0 – 14,2) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): Ø 9,5 (< 0,1 – 18,4) Monate	(Interimsreport)	Lebensqualität Verträglichkeit (UE)
<p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF+ = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; Ø = Durchschnitt; EP = Endpunkt; FU = Follow-up; OS = Gesamtüberleben (overall survival); PFS = progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT = randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>						

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
CA209-066 (A2-1)	<u>Nivolumab:</u> Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen plus Placebo i.v. alle 3 Wochen	<u>DTIC:</u> DTIC 1000 mg/qm KOF i.v. alle 3 Wochen plus Placebo i.v. alle 2 Wochen	Keine Vorbehandlung mit systemischer Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) war zugelassen, sofern sie mind. 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen war und alle im Zusammenhang damit stehenden UE zum Ausgangszustand zurückgegangen waren oder sich stabilisiert hatten
CA209-067 (A2-2, BRAFWt- Population, Nivo vs. Ipi)	<u>Nivolumab:</u> Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen plus Ipilimumab-Placebo in Woche 1 und 4 sowie Nivolumab- Placebo in Woche 4 von Zyklus 1 und 2	<u>Ipilimumab:</u> Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen sowie Nivolumab-Placebo in Woche 1, 3, 4, 5 von Zyklus 1 und 2 und danach alle 2 Wochen	Ein Zyklus ist als Behandlungszeitraum von 6 Wochen definiert. Keine Vorbehandlung mit systemischer Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) war zugelassen, sofern sie mind. 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen war und alle im Zusammenhang damit stehenden UE zum Ausgangszustand zurückgegangen waren oder sich stabilisiert hatten
CA209-037 (A3*, Nivo vs. DTIC)	<u>Nivolumab:</u> Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen	<u>DTIC als Investigator's Choice:</u> DTIC 1000 mg/qm KOF i.v. alle 3 Wochen	Vorbehandlung im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) mindestens mit Anti-CTLA-4- (Ipilimumab)-Therapie bei BRAFWt sowie mindestens mit Anti-CTLA-4-(Ipilimumab)- und BRAF-Inhibitor-Therapie bei BRAF+ Anti-CTLA-4-(Ipilimumab)- und BRAF-Inhibitor- Therapie konnten in jeglicher Sequenz oder in Kombination verabreicht werden Vorbehandlung mit Chemo- oder Immuntherapie

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
			(inklusive adjuvant oder neoadjuvant) musste mind. 4 Wochen vor Gabe der Studienmedikation abgeschlossen sein, und alle damit im Zusammenhang stehenden UE mussten zum Ausgangszustand zurückgegangen sein oder sich stabilisiert haben Vorbehandlung mit Anti-CTLA-4-(Ipilimumab)-Therapie musste mind. 6 Wochen vor Gabe der Studienmedikation abgeschlossen sein
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF+ = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; DTIC = Dacarbazin; i.v. = intravenös; Ipi = Ipilimumab; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; Nivo = Nivolumab; qm = Quadratmeter; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); vs. = versus			

Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Populationscharakteristika	CA209-066		CA209-067 BRAFwt-Population ⁽¹⁾		CA209-037 DTIC-Population ⁽²⁾	
	Nivolumab N = 210	DTIC N = 208	Nivolumab N = 216	Ipilimumab N = 218	Nivolumab N = 272	DTIC N = 56
Alter [Jahre]						
Mittelwert	61,6	63,7	61,5	63,3	58,7	60,5
Median	64,0	66,0	63,0	63,0	59,0	63,0
Min; Max	18; 86	25; 87	27; 90	18; 89	23; 88	31; 85
Standardabweichung	13,00	12,60	12,99	12,23	14,12	13,55
Altersgruppe [n (%)]						
< 65	106 (50,5)	94 (45,2)	120 (55,6)	113 (51,8)	177 (65,1)	32 (57,1)
≥ 65 – < 75	77 (36,7)	74 (35,6)	64 (29,6)	66 (30,3)	55 (20,2)	16 (28,6)

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

Populationscharakteristika	CA209-066		CA209-067 BRAFwt-Population ⁽¹⁾		CA209-037 DTIC-Population ⁽²⁾	
	Nivolumab N = 210	DTIC N = 208	Nivolumab N = 216	Ipilimumab N = 218	Nivolumab N = 272	DTIC N = 56
≥ 75	27 (12,9)	40 (19,2)	32 (14,8)	39 (17,9)	40 (14,7)	8 (14,3)
Geschlecht [n (%)]						
männlich	121 (57,6)	125 (60,1)	140 (64,8)	145 (66,5)	176 (64,7)	32 (57,1)
weiblich	89 (42,4)	83 (39,9)	76 (35,2)	73 (33,5)	96 (35,3)	24 (42,9)
Rasse [n (%)]						
weiß	209 (99,5)	207 (99,5)	210 (97,2)	208 (95,4)	269 (98,9)	56 (100)
schwarz/afroamerikanisch	0	0	0	0	1 (0,4)	0
asiatisch	0	1 (0,5)	2 (0,9)	5 (2,3)	2 (0,7)	0
amerik. Indianer/Alaska	0	0	0	0	0	0
Hawaiianer/Pazifikinsulaner	0	0	1 (0,5)	0	0	0
Andere	1 (0,5)	0	3 (1,4)	4 (1,8)	0	0
nicht berichtet	0	0	0	1 (0,5)	0	0
Region [n (%)]						
West-Europa + Kanada	145 (69,0)	145 (69,7)	107 (49,5)[nur EU]	114 (52,3)[nur EU]	163 (59,9)	26 (46,4)
Rest der Welt	65 (31,0)	63 (30,3)	27 (12,5)	21 (9,6)	3 (1,1)	0
USA	0	0	52 (24,1)	50 (22,9)	106 (39,0)	30 (53,6)
Australien	k.A.	k.A.	30 (13,9)	33 (15,1)	k.A.	k.A.
Metastasierung zu Studienbeginn [n (%)]						
M0	17 (8,1)	13 (6,3)	17 (7,9)	11 (5,0)	10 (3,7)	0
M1a	21 (10,0)	20 (9,6)	21 (9,7)	23 (10,6)	15 (5,5)	5 (8,9)
M1b	44 (21,0)	48 (23,1)	51 (23,6)	52 (23,9)	44 (16,2)	6 (10,7)
M1c	128 (61,0)	127 (61,1)	127 (58,8)	132 (60,6)	203 (74,6)	45 (80,4)
PD-L1 Status [n (%)]			Safety-Population (n=215)	Safety-Population (n=215)		
positiv (≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbung)	74 (35,2)	74 (35,6)	89 (41,4)	92 (42,8)	134 (49,3)	27 (48,2)

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

Populationscharakteristika	CA209-066		CA209-067 BRAFwt-Population ⁽¹⁾		CA209-037 DTIC-Population ⁽²⁾	
	Nivolumab N = 210	DTIC N = 208	Nivolumab N = 216	Ipilimumab N = 218	Nivolumab N = 272	DTIC N = 56
negativ (< 5 % der Tumorzellmembranfärbung)/nicht quantifizierbar	136 (64,8)	134 (64,4)	126 (58,6)	123 (57,2)	138 (50,7)	29 (51,8)
Zeit seit Erstdiagnose [Jahre]			nicht berichtet	nicht berichtet		Gesamtpopulation (DTIC oder C+P) ⁽³⁾
Median (Min – Max)	1,9 (0,1 – 32,6)	1,7 (0,1 – 22,2)			3,6 (0,4 – 25,3)	3,7 (0,3 – 31,1)
Serumspiegel der LDH zu Studienbeginn [n (%)]						
≤ ULN	120 (57,1)	125 (60,1)	132 (61,1)	130 (59,6)	131 (48,2)	29 (51,8)
> ULN	79 (37,6)	74 (35,6)	79 (36,6)	83 (38,1)	140 (51,5)	25 (44,6)
≤ 2 x ULN	178 (84,8)	177 (85,1)	183 (84,7)	191 (87,6)	225 (82,7)	41 (73,2)
> 2 x ULN	21 (10,0)	22 (10,6)	28 (13,0)	22 (10,0)	46 (16,9)	13 (23,2)
nicht berichtet	11 (5,2)	9 (4,3)	5 (2,3)	5 (2,3)	1 (0,4)	2 (3,6)
Hirnmetastasen in der Krankengeschichte [n (%)]						
ja	7 (3,3)	8 (3,8)	6 (2,8)	10 (4,6)	55 (20,2)	9 (16,1)
nein	203 (96,7)	200 (96,2)	210 (97,2)	208 (95,4)	217 (79,8)	47 (83,9)
BRAF Status [n (%)]			laut CRF	laut CRF		
BRAF-V600-Mutation-positiv	0	0	2 (0,9)	4 (1,8)	60 (22,1)	14 (26,8)
BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp)	202 (96,2)	204 (98,1)	214 (99,1)	214 (98,2)	212 (77,9)	41 (73,2)
nicht berichtet	8 (3,8)	4 (1,9)	0	0	0	0
ECOG Performance Status [n (%)]						
0	148 (70,5)	121 (58,2)	154 (71,3)	150 (68,8)	162 (59,6)	31 (55,4)
1	60 (28,6)	84 (40,4)	61 (28,2)	68 (31,2)	110 (40,4)	25 (44,6)

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

Populationscharakteristika	CA209-066		CA209-067 BRAFwt-Population ⁽¹⁾		CA209-037 DTIC-Population ⁽²⁾	
	Nivolumab N = 210	DTIC N = 208	Nivolumab N = 216	Ipilimumab N = 218	Nivolumab N = 272	DTIC N = 56
2	1 (0,5)	3 (1,4)	1 (0,5)	0	0	0
nicht berichtet	1 (0,5)	0			0	0
Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn [n (%)]						
III	27 (12,9)	22 (10,6)	21 (9,7)	15 (6,9)	11 (4,0)	0
IV	183 (87,1)	186 (89,4)	195 (90,3)	203 (93,1)	261 (96,0)	56 (100)
Vorherige neoadjuvante Therapie [n (%)]						
ja	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,4)	1 (1,8)
nein	209 (99,5)	207 (99,5)	215 (99,5)	217 (99,5)	271 (99,6)	55 (98,2)
Vorherige adjuvante Therapie [n (%)]						
ja	32 (15,2)	36 (17,3)	48 (22,2)	41 (18,8)	58 (21,3)	12 (21,4)
nein	178 (84,8)	172 (82,7)	168 (77,8)	177 (81,2)	214 (78,7)	44 (78,6)
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie bis zur Randomisierung [n (%)]					nicht berichtet	nicht berichtet
< 6 Monate	7 (21,9)	12 (33,3)	11 (22,9)	14 (34,1)		
≥ 6 Monate	25 (78,1)	24 (66,7)	36 (75,0)	26 (63,4)		
			1 (2,1)	1 (2,4)		
Systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) [n (%)]						
ja	0	0	0	0	272 (100)	56 (100)
nein	210 (100)	208 (100)	216 (100)	218 (100)	0	0
Anzahl vorheriger	nicht	nicht	nicht	nicht		

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

Populationscharakteristika	CA209-066		CA209-067 BRAFwt-Population ⁽¹⁾		CA209-037 DTIC-Population ⁽²⁾	
	Nivolumab N = 210	DTIC N = 208	Nivolumab N = 216	Ipilimumab N = 218	Nivolumab N = 272	DTIC N = 56
systemischer Therapien im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV)	zutreffend	zutreffend	zutreffend	zutreffend		
1					76 (28,3)	20 (35,7)
2					139 (51,1)	21 (37,5)
> 2					57 (20,6)	15 (26,8)
Vorherige Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV)^(a)	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend		
ja					146 (53,3)	17 (30,4)
nein					126 (46,7)	39 (69,6)
Vorherige Immuntherapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV)^(b)	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend		
ja					37 (13,6)	22 (39,3)
nein					235 (86,4)	34 (60,7)
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend		
ja					99 (36,4)	21 (37,5)
nein					173 (63,6)	35 (62,5)
Vorheriger chirurgischer Eingriff (krebsbedingt) [n (%)]						
ja	208 (99,0)	205 (98,6)	212 (98,1)	211 (96,8)	271 (99,6)	56 (100)
nein	2 (1,0)	3 (1,4)	4 (1,9)	7 (3,2)	1 (0,4)	0
Vorherige Radiotherapie [n (%)]						

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

Populationscharakteristika	CA209-066		CA209-067 BRAFwt-Population ⁽¹⁾		CA209-037 DTIC-Population ⁽²⁾	
	Nivolumab N = 210	DTIC N = 208	Nivolumab N = 216	Ipilimumab N = 218	Nivolumab N = 272	DTIC N = 56
ja	60 (28,6)	61 (29,3)	62 (28,7)	44 (20,2)	124 (45,6)	30 (53,6)
nein	150 (71,4)	147 (70,7)	154 (71,3)	174 (79,8)	148 (54,4)	26 (46,4)
<p>(1) Datenschnitt vom 17. Februar 2015, Angaben zu den Populationscharakteristika der Gesamtpopulation finden sich in (30, 31).</p> <p>(2) Datenschnitt vom 12. November 2014, Angaben zu den Populationscharakteristika der Gesamtpopulation für den Datenschnitt vom 20. Mai 2014 finden sich in (23, 24).</p> <p>(3) Datenschnitt vom 20. Mai 2014 für die Gesamtpopulation (Investigator's Choice: DTIC oder C+P: N = 133).</p> <p>(a) Außer Immuntherapie und BRAF-Inhibitor-Therapie.</p> <p>(b) Außer anti-CTLA-4-Therapie.</p>						
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); C+P = Carboplatin und Paclitaxel; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; k.A. = keine Angabe; LDH = Laktatdehydrogenase; PD-L1 = Programmed death-ligand 1; ULN = oberer Normalwert (upper limit of normal); 2 x ULN = Doppelte des oberen Normalwertes; USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); ZNS = zentrales Nervensystem</p>						

Tabelle 4-19: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beobachtungs- und Behandlungsdauer	CA209-066		CA209-067 BRAFwt-Population ⁽¹⁾		CA209-037 DTIC-Population ⁽²⁾	
	Nivolumab N = 206 ⁽³⁾	DTIC N = 205 ⁽³⁾	Nivolumab N = 215 ⁽³⁾	Ipilimumab N = 215 ⁽³⁾	Nivolumab N = 272 ⁽⁴⁾	DTIC N = 55 ⁽⁴⁾
Beobachtungsdauer (Monate)						
Mittelwert	8,76	7,28	11,17	10,64	9,84	8,51
Median	9,12	6,83	12,45	12,19	10,40	9,43
Minimum; Maximum	0,6; 16,6	0,2; 15,7	0,3; 17,4	0,3; 18,6	< 0,1; 20,7	< 0,1; 17,5
Standardabweichung	4,001	3,820	4,409	4,546	5,158	4,947
Behandlungsdauer (Monate)						
Mittelwert	6,35	3,25	7,88	5,18	6,48	2,11
Median	5,09	2,10	7,85	3,25	4,65	1,41
Minimum, Maximum	< 0,1; 16,6	< 0,1; 12,9	<0,1; 17,3	<0,1; 18,6	0,0; 20,3	0,0; 11,0
Standardabweichung	4,562	2,752	5,333	4,604	5,580	2,549
<p>(1) Datenschnitt vom 17. Februar 2015. (2) Datenschnitt vom 12. November 2014. (3) Treated Subjects Population für die Studien CA209-066 und CA209-067. (4) ITT-Population (as randomized) für die Studie CA209-037.</p> <p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); DTIC = Dacarbazin</p>						

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

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

Die Studien CA209-066, CA209-067 und CA209-037 unterscheiden sich bei den eingeschlossenen Patientenpopulationen (BRAF-V600-Mutationsstatus, therapienaiv, vorbehandelt) sowie bei den Interventionen im jeweiligen Kontrollarm und damit verbunden bei der Verblindung. Daher werden die Studien im Folgenden separat beschrieben.

Studie CA209-066 (Fragestellung A2-1)

Studienziel

Mit der Studie CA209-066 sollte primär untersucht werden, welchen klinischen Vorteil – ausgedrückt als Dauer des Gesamtüberlebens (OS) – Nivolumab bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom gegenüber der in Europa zum Zeitpunkt der Studieninitiierung einzig zugelassenen Substanz DTIC hat. Die Beschränkung auf die Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ war, ergibt sich aus dem Vergleichsarm DTIC: Während Ipilimumab als Erstlinientherapie in Europa noch nicht zugelassen war, war mit Vemurafenib für Patienten, deren Tumor BRAF-V600-positiv ist, bereits ein Tyrosinkinase-Inhibitor zugelassen, dessen Zulassungsstudie die Überlegenheit gegenüber DTIC gezeigt hatte (8). CA209-066 wurde daher auf Patienten beschränkt, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist. Weltweit aufgesetzt war die Zulassungsstudie CA209-067 (s.u.), die Nivolumab bei therapienaiven Patienten unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus untersucht, allerdings als Vergleichsarm Ipilimumab enthält und damit nicht der europäischen Zulassungssituation bei Studieninitiierung entsprach.

Studiendesign

Die Studie CA209-066 wurde als randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III durchgeführt. An der Studie waren 76 Studienzentren in 16 Ländern (Argentinien, Australien, Chile, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Norwegen, Polen, Schweden, Spanien) beteiligt.

Interventionen

Im Nivolumab-Arm der Studie CA209-066 erhielten die Patienten das Arzneimittel jeweils alle 2 Wochen in einer Dosierung von 3mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion verabreicht und zusätzlich alle 3 Wochen ein Placebo korrespondierend zur Medikation im Kontrollarm.

Im Kontrollarm der Studie CA209-066 wurde den Patienten alle 3 Wochen intravenös DTIC in einer Dosierung von 1000mg/m² Körperoberfläche gegeben und zusätzlich alle 2 Wochen ein Placebo korrespondierend zu Nivolumab im Verum-Arm.

Fallzahl

Für die Studie CA209-066 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt OS bezieht. Die erforderliche Fallzahl wurde mit 410 berechnet. Mit dieser Fallzahl kann bei Annahme, dass OS um 45 % ansteigt (HR 0,69) bei mindestens 312 Todesfällen mit einer Power von 90% ein signifikantes Ergebnis zum Signifikanzniveau von 5 % (zweiseitiger Test) erreicht werden. Die Fallzahlplanung beinhaltete eine geplante Interims-Analyse. Tatsächlich wurde die Studie vorzeitig beendet, nachdem 146 Patienten verstorben waren (zur Begründung s.u.).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation in der Studie CA209-066 umfasste erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom. D.h., es musste entweder ein histologisch gesichertes Stadium III diagnostiziert worden sein, in dem eine Resektion nicht möglich ist, oder ein Stadium IV (Fernmetastasen). Die Erkrankung sollte durch CT oder MRT entsprechend den Kriterien nach RECIST (Version 1.1) nachweisbar sein. Es durften nur Patienten mit nachgewiesenem BRAF-Wildtyp (BRAF-V600-Mutation-negativ) randomisiert werden. Des Weiteren durften Patienten nur dann eingeschlossen werden, wenn sie im fortgeschrittenen Melanom-Stadium (III oder IV) bisher nicht systemisch behandelt worden waren. Eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie des Melanoms war zulässig, wenn sie bis 6 Wochen vor Randomisierung abgeschlossen war.

Randomisierung

In der Studie CA209-066 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Studienarmen zugewiesen. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach PD-L1 Status (positiv vs. negativ/nicht quantifizierbar) und dem Metastasierungs(M)-Status (M0/M1a/M1b vs. M1c).

Studiendauer

Die geplante Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen ab. So war für die Studie CA209-066 die finale Analyse zum Endpunkt OS vorgesehen, wenn 312 Ereignisse aufgetreten waren. Die Studie wurde jedoch bereits beendet, nachdem 146 Patienten verstorben waren. Hintergrund für die vorzeitige Beendigung der Studie war die Bewertung eines Datenschnitts vom 23. Mai 2014 durch das Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee, DMC) am 10. Juni 2014. Der Datenschnitt vom 23. Mai 2014 war vom DMC angefordert worden und zeigte für Nivolumab einen signifikanten Vorteil in Bezug auf OS im Vergleich zu DTIC. Nachfolgend wurden die Studie entblindet (Ende der doppelblinden Phase) und das Studienprotokoll am 09. Juli 2014 dahingehend geändert, Patienten nach Beendigung ihrer DTIC-Behandlung zu erlauben, anschließend Nivolumab im Rahmen einer offenen Extensionsphase zu erhalten. Klinischer Studienbericht und im Dossier präsentierte Daten und Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die doppelblinde Phase der Studie CA209-066 im Zeitraum vom 18. Januar 2013 bis 24. Juni 2014. Somit sind keine Patienten mit Cross-over von DTIC zu Nivolumab enthalten.

Bei den 210 zu Nivolumab randomisierten Patienten betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 6,4 Monate (Minimum < 0,1 Monate, Maximum 16,6 Monate). Die

durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug 8,8 Monate (Minimum 0,6 Monate, Maximum 16,6 Monate).

Bei den 208 zu DTIC randomisierten Patienten betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 3,3 Monate (Minimum < 0,1 Monate, Maximum 12,9 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug 7,3 Monate (Minimum 0,2 Monate, Maximum 15,7 Monate).

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie CA209-066 wurde das Gesamtüberleben (OS) als primärer patientenrelevanter Endpunkt untersucht.

Als weitere patientenrelevante Endpunkte wurden untersucht:

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

Patientencharakteristika

Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in den demografischen Parametern und weiteren Charakteristika, die für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom typisch sind (Tabelle 4-18). Die Patienten in der Nivolumab- bzw. DTIC-Gruppe waren im Durchschnitt 62 bzw. 64 Jahre alt, rund 58 bzw. 60 % waren männlich, und 99,5 % der Patienten waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet. Jeweils 69 bzw. 69,7 % der Patienten wurden in West-Europa (inkl. Deutschland) und Kanada randomisiert. Im Hinblick auf die Zeit seit Erstdiagnose, die Erkrankungsschwere bei Studienbeginn wie Art und Häufigkeit der Läsionen, AJCC-Stadium III oder IV sowie Metastasierungsstatus gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich der Häufigkeit vorheriger krebserkrankter chirurgischer Behandlung, vorheriger Radiotherapie und vorheriger neoadjuvanter sowie adjuvanter Therapie unterschieden sich die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen nicht. Des Weiteren gab es keine Unterschiede bei den prognostischen Faktoren wie LDH-Serumspiegel zu Studienbeginn oder Hirnmetastasen in der Krankengeschichte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von CA209-066 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie CA209-066 sind aus mehreren Gründen sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurde die Studie u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (West-Europa und Kanada) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 69 % der gesamten Studienpopulation), und 99,5 % der gesamten Studienpopulation zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Tabelle 4-18).

Zum anderen sind demografische Eigenschaften der Studienpopulation mit Melanom-Patienten in Deutschland vergleichbar. In einer prospektiven deutschlandweiten Kohortenstudie zur aktuellen Nachsorge und Behandlung von Patienten mit malignem Melanom, die im April 2008 initiiert wurde, hatten von den 114 teilnehmenden dermatologischen Zentren im Jahr 2010 insgesamt 81 Zentren Verlaufsdaten zu 1006 Patienten dokumentiert. Diese Patienten waren durchschnittlich 60,6 Jahre alt, 52,2 % waren Männer und 47,8 % Frauen (57). In dieser Kohortenstudie waren Patienten mit allen AJCC-Stadien (0 bis IV) vertreten, 9 % in Stadium III und 2,4 % in Stadium IV. Deutschlandweite Informationen zur aktuellen Behandlung ausschließlich von Patienten mit bis dato nicht vorbehandeltem BRAF-V600-Mutation-negativem und fortgeschrittenen Melanom (Stadien III, IV) gibt es nicht.

Darüber hinaus betrug die Dosis der ZVT DTIC im Vergleichsarm der Studie 1000 mg/m² Körperoberfläche i.v. an Tag 1 alle 3 Wochen. Diese Dosis entspricht der Empfehlung für DTIC von 800 – 1200 mg/m² Körperoberfläche i.v. an Tag 1 alle 3 Wochen in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ (58). In seinem Beschluss vom 06.03.2014 zu Vemurafenib hatte der G-BA ebenfalls diese Dosis von 1000 mg DTIC/m² Körperoberfläche i.v. an Tag 1 alle 3 Wochen aufgeführt (9).

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

Studie CA209-067 (Vergleich A2-2)

Studienziel

Mit der Studie CA209-067 sollte primär untersucht werden, welchen klinischen Vorteil – ausgedrückt als progressionsfreies Überleben (PFS), Dauer des Gesamtüberlebens (OS), objektive Ansprechrates (ORR), Dauer von objektivem Ansprechen (DOR) sowie Zeit bis zum Eintreten von objektivem Ansprechen (TTOR) – Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bzw. Nivolumab als Monotherapie gegenüber Ipilimumab bei therapie-naiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus hat. Hier eingeschlossen wird nur der Vergleich von Nivolumab als Monotherapie.

Studiendesign

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

Interventionen

Im Nivolumab-Arm der Studie CA209-067 erhielten die Patienten das Arzneimittel jeweils alle zwei Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion verabreicht und zusätzlich alle 3 Wochen ein Placebo korrespondierend zur Medikation im Kontrollarm.

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

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

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

Fallzahl

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

Für jeden Vergleich des PFS ergibt sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 9 Monaten (Minimum 6 Monate) und einem HR von 0,71 bei einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,005 eine Power von etwa 83 %. Diese Berechnung beruht auf der Annahme eines medianen PFS von 2,8 bzw. 3,1 Monaten, 6-Monats-PFS-Raten von 21,6 % bzw. 36,9 % und 12-Monats-PFS-Raten von 12,8 % bzw. 26,9 % im Kontrollarm bzw. in den experimentellen Armen. Zum Zeitpunkt der Analyse sind somit 266 Ereignisse in der Kontrollgruppe und 223 Ereignisse in den experimentellen Armen erwartet.

Für jeden Vergleich des OS ergibt sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 28 Monaten (Minimum 22 Monate) und einem HR von 0,65 bei einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,02 eine Power von etwa 99 %. Diese Berechnung beruht auf der Annahme eines medianen OS von 10,2 bzw. 17,2 Monaten, 12-Monats-OS-Raten von 43,9 % bzw. 62,1 % und 24-Monats-OS-Raten von 24,4 % bzw. 39,6 % im Kontrollarm bzw. in den experimentellen Armen. Die Schätzung in den statistischen Modellen basiert für den Kontrollarm auf externen Daten.

Die Studie war für einen formalen Vergleich zwischen Nivolumab und Ipilimumab sowie Nivolumab+Ipilimumab und Ipilimumab gepowert.

Patientenpopulation

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

Randomisierung

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

Studiendauer

Die geplante Studiendauer hängt vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen ab. Für die Dauer der Studie CA209-067 ist OS als einer der beiden primären Endpunkte bestimmend: Die finale Analyse zu diesem Endpunkt ist nach einem Follow-up von 28 Monaten (Minimum 22 Monate) geplant. Mit dem Einschluss von Patienten wurde am 11. Juni 2013 begonnen.

Die prädefinierte finale Analyse zum co-primären Endpunkt PFS wurde durchgeführt, als ein Follow-up von mindestens 9 Monaten seit Einschluss der Patienten erreicht war (Datenschnitt vom 17. Februar 2015). Die Studie CA209-067 wird unverändert fortgeführt: Die Patienten verbleiben doppelt verblindet im jeweiligen Studienarm für die Analyse zum Gesamtüberleben (OS), die für Ende des 3. Quartals 2016 erwartet wird.

Patientenrelevante Endpunkte

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

- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)

Als weitere patientenrelevante Endpunkte werden u.a. untersucht:

- Krankheitsbedingte Morbidität anhand von Symptomskalen des Instruments EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

- Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D
- Verträglichkeit der untersuchten Therapie anhand der Art und Häufigkeit von UE.

Patientencharakteristika

Von der Gesamtpopulation der Studie CA209-067 wurden gemäß Teilfragestellung A2-2 ausschließlich BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (BRAFWt-Population) eingeschlossen, die entweder Nivolumab in Monotherapie oder Ipilimumab erhielten. Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse der Studie CA209-067 beziehen sich daher ausschließlich auf den Vergleich von Nivolumab in Monotherapie vs. Ipilimumab in der BRAFWt-Population für den Zeitraum vom 11. Juni 2013 bis zum Datenschnitt am 17. Februar 2015.

Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in den demografischen Parametern und weiteren Charakteristika, die für therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem Melanom typisch sind (Tabelle 4-18). Die Patienten in der Nivolumab- bzw. Ipilimumab-Gruppe waren im Durchschnitt 61,5 bzw. 63,3 Jahre alt, rund 64,8 bzw. 66,57 % waren männlich, und 97,2 bzw. 99,5 % der Patienten waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet. Jeweils 49,5 bzw. 52,3 % der Patienten wurden in der EU (inkl. Deutschland) randomisiert. Im Hinblick auf die Erkrankungsschwere bei Studienbeginn wie AJCC-Stadium III oder IV sowie Metastasierungsstatus gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich der Häufigkeit vorheriger krebsbedingter chirurgischer Behandlung, vorheriger Radiotherapie und vorheriger neoadjuvanter sowie adjuvanter Therapie unterschieden sich die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen nicht. Des Weiteren gab es keine Unterschiede bei den prognostischen Faktoren wie LDH-Serumspiegel zu Studienbeginn oder Hirnmetastasen in der Krankengeschichte.

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

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

Zum einen wurde die Studie u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (EU, USA und Kanada) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (74,4 % der BRAFWt-Population), und 96,3 % der BRAFWt-Population zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Tabelle 4-18).

Zum anderen sind demografische Eigenschaften der Studienpopulation mit Melanom-Patienten in Deutschland vergleichbar. In einer prospektiven deutschlandweiten Kohortenstudie zur aktuellen Nachsorge und Behandlung von Patienten mit malignem Melanom, die im April 2008 initiiert wurde, hatten von den 114 teilnehmenden dermatologischen Zentren im Jahr 2010 insgesamt 81 Zentren Verlaufsdaten zu 1006 Patienten dokumentiert. Diese Patienten waren durchschnittlich 60,6 Jahre alt, 52,2 % waren Männer und 47,8 % Frauen (57). In dieser Kohortenstudie waren Patienten mit allen AJCC-Stadien (0 bis IV) vertreten, 9 % in Stadium III und 2,4 % in Stadium IV. Deutschlandweite

Informationen zur aktuellen Behandlung ausschließlich von Patienten mit bis dato nicht vorbehandeltem BRAF-V600-Mutation-negativem und fortgeschrittenen Melanom (Stadien III, IV) gibt es nicht.

Darüber hinaus betrug die Dosis der Vergleichstherapie Ipilimumab im Vergleichsarm der Studie 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen mit insgesamt 4 Infusionen (Induktionsregime). Diese Dosierung entspricht exakt der zugelassenen Anwendung von Ipilimumab in Deutschland (11).

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

Studie CA209-037 (A3*)

Studienziel

Mit der Studie CA209-037 sollte primär untersucht werden, welchen klinischen Vorteil – ausgedrückt als Dauer des Gesamtüberlebens (OS), objektive Ansprechrate (ORR), Dauer von objektivem Ansprechen (DOR) sowie Zeit bis zum Eintreten von objektivem Ansprechen (TTOR) – Nivolumab bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom hat. Untersucht wurde der Vorteil bei Patienten, für die bei fortschreitender Erkrankung keine zugelassene Therapie mehr vorliegt, also Patienten mit dem höchsten medizinischen Bedarf.

Studiendesign

Die Studie CA209-037 ist eine offene randomisierte Studie der Phase III, in der die Therapie der Patienten im Kontrollarm nach Wahl des behandelnden Arztes (Investigator's Choice) erfolgte (s.u.). An der Studie waren 90 Studienzentren in 14 Ländern (Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande, Österreich, Schweiz, Spanien, USA) beteiligt. Aufgrund des offenen Studiendesigns traten im Studienverlauf Verzerrungen auf, die nach Ansicht von B-MS dazu führen, dass die Ableitung eines Zusatznutzens gemäß §35a SGB V nicht möglich ist. Die ausführliche Begründung findet sich im Abschnitt 4.3.1.3.5, der auch die vollständige Ergebnisdarstellung enthält.

Interventionen

Im Nivolumab-Arm der Studie CA209-037 erhielten die Patienten das Arzneimittel jeweils alle 2 Wochen in einer Dosierung von 3mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion verabreicht.

Im Kontrollarm der Studie CA209-037 erhielten die Patienten eine Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes (Investigator's Choice). Dies konnte entweder die Behandlung mit DTIC (1000 mg/m² Körperoberfläche alle 2 Wochen intravenös) oder die Behandlung mit Carboplatin (Ziel-AUC 6) in Kombination mit Paclitaxel (175 mg/m² Körperoberfläche intravenös) in einem 3-wöchigen Zyklus sein. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur die Patienten eingeschlossen, die DTIC (n = 56) als Investigator's Choice erhalten haben. Patienten, die mit der in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassene Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel (n = 77) behandelt wurden, wurden ausgeschlossen.

Der Vorgabe von 2 Varianten, aus denen der behandelnde Arzt auswählen kann, lag folgende Rationale zugrunde: Unter den zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms verfügbaren Arzneimitteln waren zum Zeitpunkt der Studieninitiierung nur Ipilimumab und Vemurafenib zugelassene Wirkstoffe, für die eine Verlängerung des OS in Phase-III-Studien gezeigt werden konnte (59, 60). Hat ein Patient nach Einsatz dieser Arzneimittel einen Progress, standen ihm keine zugelassenen Arzneimittel mehr zur Verfügung, die eine Verlängerung des OS in Phase-III-Studien gezeigt hatten. Von den in den gültigen deutschen Leitlinien (58) diskutierten Chemotherapeutika ist nur DTIC zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms in der EU zugelassen. Als die Studie initiiert wurde, war Ipilimumab in Europa allerdings nur für die Anwendung bei vorbehandelten Patienten zugelassen, sodass DTIC die einzige zugelassene Therapieoption bei Patienten mit BRAF-V600-negativen Tumoren war und Patienten in Europa nicht mehr hätten eingeschlossen werden können. Auch daher wurde als Alternative die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel definiert. Diese Kombination ist das einzige Regime mit Phase-III-Daten für die Anwendung als Zweitlinientherapie (61) und wurde zum Zeitpunkt der Studieninitiierung in Deutschland in der Population der Studie CA209-037 regelhaft eingesetzt (62).

Fallzahl

Für die CA209-037 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf die beiden primären Endpunkte OS und ORR bezieht. Als Fallzahl wurde 390 berechnet. In der berechneten Fallzahl sind die co-primären Endpunkte berücksichtigt, mit einer Aufteilung des alpha für ORR von 0,1 % und für OS von 4,9 % ergibt. Die formalen Analysen von ORR und OS sind zeitversetzt geplant, zuerst ORR und später OS (s.u. zur Studiendauer). Mit der Fallzahl von 390 kann für den Endpunkt OS bei mindestens 260 Todesfällen und einer Verlängerung des OS um 4,3 Monate (HR 0,65) mit einer Power von rund 90 % ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem 2-seitigen Typ-1-Fehler von 4,9 % erreicht werden. Die Fallzahlplanung beinhaltet eine Interims-Analyse für OS nach mindestens 169 Todesfällen.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation in der Studie CA209-037 umfasste erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom. Es musste entweder ein histologisch gesichertes Stadium III diagnostiziert worden sein, in dem eine Resektion nicht möglich ist oder ein Stadium IV (Fernmetastasen). Die Erkrankung sollte durch CT oder MRT entsprechend den Kriterien nach RECIST (Version 1.1) nachweisbar sein. Es wurden sowohl Patienten mit BRAF-Wildtyp (BRAF-V600-Mutation-negativ) als auch mit BRAF-V600-Mutation eingeschlossen.

Bei den Patienten musste vor Einschluss in die Studie eine Krankheitsprogression während oder nach vorheriger Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms objektiv (klinisch oder radiologisch) nachgewiesen worden sein. Bei Patienten mit BRAF-Wildtyp musste mindestens bereits ein Therapieregime erfolglos eingesetzt worden sein, bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation mindestens zwei: Patienten mit BRAF-Wildtyp mussten vorher ein Regime mit einem Anti-CTLA-4-Antikörper (Ipilimumab) erhalten haben, bei Patienten mit

BRAF-V600-Mutation musste zuvor das fortgeschrittene Melanom sowohl mit einem Anti-CTLA-4-Antikörper (Ipilimumab) als auch mit einem BRAF-Inhibitor behandelt worden sein.

Die Vorbehandlung mit Chemo- oder Immuntherapie (inklusive adjuvant oder neoadjuvant) musste mindestens 4 Wochen vor Randomisierung beendet worden sein. Die Vorbehandlung mit Anti-CTLA-4-Antikörper (Ipilimumab) musste mindestens 6 Wochen vor Randomisierung beendet worden sein.

Randomisierung

In der Studie CA209-037 war eine Randomisierung im Verhältnis von 2:1 in die parallelen Behandlungsgruppen Nivolumab und Investigator's Choice vorgesehen. Es wurde stratifiziert nach PD-L1 Status (positiv vs. negativ/nicht quantifizierbar), BRAF Status (Wildtyp vs. Mutation) und vorherigem besten Ansprechen auf die Behandlung mit einem Anti-CTLA-4-Antikörper (bestes Ansprechen war stabile Erkrankung, partielles Ansprechen oder vollständiges Ansprechen vs. unverändertes Fortschreiten der Erkrankung).

Studiendauer

Die geplante Studiendauer hängt vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen ab. Für die Dauer der Studie CA209-037 ist OS als einer der beiden primären Endpunkte bestimmend: Die finale Analyse zu diesem Endpunkt ist nach 260 Ereignissen geplant. Mit dem Einschluss von Patienten wurde im Dezember 2012 begonnen.

Eine prädefinierte Interims-Analyse zum co-primären Endpunkt ORR wurde durchgeführt, als die ersten 120 mit Nivolumab behandelten Patienten eine Beobachtungsdauer von mindestens 6 Monate erreicht hatten (Datenschnitt vom 30. April 2014). Eine ebenfalls prädefinierte Interims-Analyse zum co-primären Endpunkt OS wurde nach 182 von 260 Ereignissen (70 %) durchgeführt (Datenschnitt vom 12. November 2014). Das Datenkontrollkomitee (DMC) empfahl daraufhin im Dezember 2014 eine unveränderte Fortführung der Studie. Die finale Analyse zum Endpunkt OS wird für Ende des Jahres 2015 erwartet. Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse der Studie CA209-037 beziehen sich daher ausschließlich auf die bislang nicht bzw. nur teilweise im EPAR zu veröffentlichende Interims-Analyse für den Zeitraum vom 21. Dezember 2012 bis zum Datenschnitt am 12. November 2014.

Bei den 272 zu Nivolumab randomisierten Patienten betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 6,5 Monate (Minimum 0 Monate, Maximum 20,3 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug 9,8 Monate (Minimum < 0,1 Monate, Maximum 20,7 Monate).

Bei den 56 zu Investigator's Choice randomisierten Patienten, die DTIC erhielten, betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 2,1 Monate (Minimum 0 Monate, Maximum 11 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug 8,5 Monate (Minimum < 0,1 Monate, Maximum 17,5 Monate).

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie CA209-037 wurden als primäre patientenrelevante Endpunkte untersucht:

- Gesamtüberleben (OS)
- Objektive Ansprechrate (ORR).

Als weitere patientenrelevante Endpunkte wurden untersucht:

- Krankheitsbedingte Morbidität anhand des progressionsfreien Überleben (PFS) sowie anhand von Symptomskalen des Instruments EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
- Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D
- Sicherheit und Verträglichkeit der untersuchten Therapie anhand der Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UE).

Patientencharakteristika

Die Patienten in den beiden eingeschlossenen Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in den demografischen Parametern und weiteren Charakteristika, die für vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom typisch sind (Tabelle 4-18). Die Patienten in der Nivolumab- bzw. DTIC-Gruppe waren im Durchschnitt rund 59 bzw. 61 Jahre alt, rund 65 bzw. 57 % waren männlich, und rund 99 bzw. 100 % der Patienten waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet. Jeweils 59,9 bzw. 46,4 % der Patienten wurden in West-Europa (inkl. Deutschland) und Kanada randomisiert. Im Hinblick auf die Zeit seit Erstdiagnose, die Erkrankungsschwere bei Studienbeginn wie Art und Häufigkeit der Läsionen, AJCC-Stadium III oder IV sowie Metastasierungsstatus gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich der Häufigkeit vorheriger krebserkrankter chirurgischer Behandlung, vorheriger Radiotherapie und vorheriger neoadjuvanter sowie adjuvanter Therapie unterschieden sich die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen ebenso nicht wie bei der Anzahl vorheriger systemischer Therapien im fortgeschrittenen Stadium.

Es gab jedoch Unterschiede insbesondere bei den prognostischen Faktoren wie LDH-Serumspiegel zu Studienbeginn oder Hirnmetastasen in der Krankengeschichte. So wiesen bei Randomisierung 51,1 % der zu Nivolumab randomisierten Patienten einen LDH-Serumspiegel über dem oberen Normalwert (LDH-Serumspiegel > ULN) auf, während dies nur bei 44,6 % der zur DTIC-Gruppe randomisierten Patienten der Fall war. Damit war der Anteil der Patienten mit erhöhtem LDH-Serumspiegel in der Nivolumab-Gruppe rund 1,25-fach höher als in der Kontroll-Gruppe. Ebenso war der Anteil der Patienten mit Hirnmetastasen in der Krankengeschichte mit 20,2 % in der Nivolumab-Gruppe rund 1,25-fach höher als mit 16,1 % in der DTIC-Gruppe.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der CA209-037 DTIC-Population auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde in Deutschland und in westlichen Industrieländern (West-Europa, Kanada und USA) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 99 % bzw. 100 % der gesamten Studienpopulation), und 98,9 % bzw. 100 % der gesamten Studienpopulation zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Tabelle 4-18).

Ferner sind demografische Eigenschaften der Studienpopulation mit Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom aus Deutschland vergleichbar, die nach einem Progress unter oder nach Ipilimumab eine Chemotherapie erhielten: Im Rahmen der Post-authorisation Safety Study (PASS) „IMAGE“ (63) hatten bis zum 15. Oktober 2014 Patienten aus Deutschland im Alter von durchschnittlich 62,7 Jahren eine Folgetherapie erhalten, 57,6 % dieser Patienten waren männlich und 42,4 % weiblich (62). Die Patienten in der eingeschlossenen Studienpopulation waren durchschnittlich 58,7 bzw. 60,5 Jahre alt und 64,7 % bzw. 57,1 % waren männlich (Tabelle 4-18).

Auch entspricht die Vergleichstherapie DTIC in der Studie CA209-037 bei Patienten, die mit Ipilimumab (bzw. Ipilimumab und einem Tyrosin-Kinase Inhibitor (TKI) im Falle von Tumoren mit BRAF-V600-Mutation) vorbehandelt waren, einer *patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes* unter alltäglichen Bedingungen in Deutschland, wie die Ergebnisse der Beobachtungsstudie „IMAGE“ für Deutschland zeigen. So erhielten die meisten der Patienten mit Progress unter oder nach Ipilimumab als Chemotherapie DTIC (25,0 %), gefolgt von Carboplatin+Paclitaxel (10,7 %) und anderen Regimen (62). Des Weiteren betrug die Dosis der ZVT DTIC im Vergleichsarm der Studie 1000 mg/m² Körperoberfläche i.v. an Tag 1 alle 3 Wochen. Diese Dosis entspricht der Empfehlung für DTIC von 800 – 1200 mg/m² Körperoberfläche i.v. an Tag 1 alle 3 Wochen in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ (58). In seinem Beschluss vom 06.03.2014 zu Vemurafenib hatte der G-BA ebenfalls diese Dosis von 1000 mg DTIC/m² Körperoberfläche i.v. an Tag 1 alle 3 Wochen aufgeführt (9).

Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse der CA209-037 DTIC-Population nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Allerdings ist zum einen anzumerken, dass die CA209-037 DTIC-Population nur einen sehr geringen Teil der vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenen Melanomen repräsentiert; B-MS quantifiziert diese Teilpopulation auf etwa 10 % der vorbehandelten Patienten (64). Kritischer sind allerdings die v.a. im offenen Studiendesign begründeten Verzerrungen, die nach Ansicht von B-MS dazu führen, dass eine Ableitung eines Zusatznutzens gemäß §35a SGB V nicht möglich ist. Die ausführliche Begründung findet sich im Abschnitt 4.3.1.3.5, der trotzdem die vollständige Ergebnisdarstellung enthält.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-066 (A2-1)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CA209-067 (A2-2)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CA209-037 (A3*)	ja	ja	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CA209-066 (A2-1)

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (interactive voice response system, IVRS) durch die stratifizierte permutierte Block-Randomisierung durchgeführt. Es handelte sich um eine verblindete Studie, bei der Sponsor, Prüfärzte und Patienten keine Information über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm hatten. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

CA209-067 (A2-2)

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS durch die stratifizierte permutierte Block-Randomisierung durchgeführt. Es handelte sich um eine verblindete Studie, bei der Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Patienten keine Information über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm hatten. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

CA209-037 (A3*)

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines IVRS durch die stratifizierte permutierte Block-Randomisierung durchgeführt. Trotz der stratifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika bzgl. zwei prognostischer Faktoren (Hirnmetastasen sowie Serumspiegel der LDH) in beiden Studienarmen zu Ungunsten von Nivolumab. Nach verdeckter Zuteilung der Gruppenzugehörigkeit wurde die Studie offen

weitergeführt. Das Design hatte zur Folge, dass nach Zuteilung zur Behandlungsgruppe 19,7 % der Patienten im Kontrollarm aber nur 1,5 % der Patienten im Nivolumab-Arm die Studie direkt nach Randomisierung abbrachen, wodurch die durch die Randomisierung eigentlich gesicherte balancierte Population in Bezug auf zugrunde liegende prognostische oder prädiktive Faktoren und Morbiditätskriterien nicht mehr sichergestellt ist. Trotz der stratifizierten Randomisierung zeigte sich zudem ein höherer Anteil von Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren im Nivolumab-Arm (20,2 % der Patienten mit Hirnmetastasen im Nivolumab-Arm, 16,1 % im DTIC-Arm; 51,5 % der Patienten mit LDH > ULN im Nivolumab-Arm, 44,6 % im DTIC-Arm). Auch die Nachfolgebehandlung nach Progression war deutlich unterschiedlich mit einem rund 5,5-fach höheren Anteil der Patienten mit z.B. nachfolgender Anti-PD1-Behandlung im DTIC-Arm (30,4 %) im Vergleich zum Nivolumab-Arm (5,5 %). Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT

Studie	Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	Mortalität – Progressionsfreies Überleben (PFS)	Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D	Verträglichkeit
CA209-066 (A2-1)	ja	nein	ja	ja	ja	ja
CA209-067 (A2-2)	nein	ja	ja	ja	ja	ja
CA209-037 (A3*) ⁽¹⁾	ja ⁽²⁾	ja ⁽²⁾	ja	ja	ja	ja
<p>(1) CA209-037 wird aufgrund zu großer Verzerrung nicht zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet und nur der Vollständigkeit halber dargestellt.</p> <p>(2) Im vorgelegten Datenschnitt liegen nur explorative Analysen zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben vor, die nur explorativ interpretierbar sind, da die OS-Interims-Analyse nicht positiv war. Da diese auf Anfrage der EMA vorgelegt wurde, wird sie auch in diesem Dossier und nur der Vollständigkeit halber dargestellt.</p>						

4.3.1.3.1 A1: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-positive Patienten, Vergleich mit Vemurafenib

Zur Herleitung des Zusatznutzens für Nivolumab gegenüber Vemurafenib liegen keine direkten Vergleiche vor, der indirekte Vergleich findet sich in Abschnitt 4.3.2.1. Die RCT (CA209-066) für Nivolumab für den indirekten Vergleich wird unter A2-1 dargestellt.

4.3.1.3.2 A2-1: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten, Vergleich mit DTIC – CA209-066

4.3.1.3.2.1 Endpunkte – CA209-066

4.3.1.3.2.1.1 Endpunkt Mortalität

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen,

warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
CA209-066	<p>Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) ein.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurden ein unstratifiziertes Cox-Modell sowie ein multivariates (erweitertes) stratifiziertes Cox-Modell verwendet. <p>Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progressionsfreies Überleben (PFS) ▪ Objektive Ansprechrates (ORR)

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in CA209-066

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-066	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des Endpunkts Mortalität wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die eingesetzten Folgetherapien (s. folgende Tabelle) waren eher zu Ungunsten von Nivolumab verteilt, so dass eine mögliche Verzerrung durch die Nachfolgetherapien eher zu Ungunsten von Nivolumab zu erwarten ist. Gleichwohl ist die Ergebnissicherheit bzgl. des Zusatznutzens nicht eingeschränkt. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-24: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-066

Folgetherapie	Nivolumab N = 210 ⁽¹⁾	DTIC N = 208 ⁽¹⁾
	n (%) ⁽²⁾	n (%) ⁽²⁾
Patienten mit Folgetherapien (%)	82 (39,0)	133 (63,9)
Nachfolgende Radiotherapie (%)		
• Ja	27 (12,9)	45 (21,6)
• Nein	183 (87,1)	163 (78,4)
Nachfolgender Chirurgischer Eingriff (%)		
• Ja	16 (7,6)	22 (10,6)
• Nein	194 (92,4)	186 (89,4)
Nachfolgende systemische Therapie (%)	63 (30,0)	114 (54,8)
• Nachfolgende Immunotherapie	47 (22,4)	83 (39,9)
○ Anti-PD-1-Antikörper	1 (0,5)	3 (1,4)
▪ Anti-PD-1 Prüfpräparat	1 (0,5)	3 (1,4)
○ Anti-PD-L1-Antikörper	0	0
○ Anti-CTLA-4-Antikörper	45 (21,4)	79 (38,0)
▪ Ipilimumab	45 (21,4)	79 (38,0)
○ Andere Immunotherapie	2 (1,0)	3 (1,4)
▪ Interferon	2 (1,0)	2 (1,0)

Folgetherapie	Nivolumab N = 210 ⁽¹⁾	DTIC N = 208 ⁽¹⁾
	n (%) ⁽²⁾	n (%) ⁽²⁾
▪ Interferon Alfa 2b	0	1 (0,5)
▪ Immunotherapie-Prüfpräparat	0	1 (0,5)
• BRAF Inhibitor	0	2 (1,0)
▪ Dabrafenib	0	2 (1,0)
• MEK/NRAS Inhibitor	0	1 (0,5)
▪ Trametinib	0	1 (0,5)
• Andere zugelassene Therapien	23 (11,0)	46 (22,1)
▪ Zytostatika	0	1 (0,5)
▪ Bleomycin	0	3 (1,4)
▪ Carboplatin	8 (3,8)	9 (4,3)
▪ Carpla/Taxol	0	2 (1,0)
▪ Cisplatin	2 (1,0)	1 (0,5)
▪ DTIC	7 (3,3)	4 (1,9)
▪ Docetaxel	0	2 (1,0)
▪ Fotemustin	7 (3,3)	17 (8,2)
▪ Gemcitabin	0	2 (1,0)
▪ Imatinib	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Lomustin	0	3 (1,4)
▪ Paclitaxel	9 (4,3)	12 (5,8)
▪ Sorafenib	0	1 (0,5)
▪ Temozolomid	2 (1,0)	7 (3,4)
▪ Vinblastin	2 (1,0)	0
▪ Vincristin	0	3 (1,4)
▪ Vinorelbin	1 (0,5)	0
• Andere Prüfpräparate	1 (0,5)	4 (1,9)
▪ Antineoplastische Prüfpräparate	1 (0,5)	4 (1,9)
<p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; DTIC = Dacarbazin; MEK/NRAS = mitogen-activated protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK)/Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog; PD-1 = Programmed cell death protein 1; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1</p> <p>(1) Treated Subjects Population. (2) Prozentangaben basierend auf der Treated Subjects Population.</p>		

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)

Nivo				DTIC				Nivo vs. DTIC		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [99,79% KI] ⁽²⁾ [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
210	50 (23,8)	160 (76,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	208	96 (46,2)	112 (53,8)	10,84 (9,33; 12,09)	0,42 (0,25; 0,73) (0,30; 0,60)	<0,0001	N.A.
AD = Absolute Differenz; DTIC = Dacarbazin; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1										
(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.										
(2) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.										
(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.										

Für den Endpunkt Mortalität zeigte sich in CA209-066 ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,42 (95 %-KI: 0,30; 0,60), $p < 0,0001$. Dies bedeutet, dass das Sterberisiko durch Nivolumab um 58 % gegenüber DTIC gesenkt wurde.

Die mediane Überlebenszeit in der DTIC-Gruppe betrug 10,84 Monate (95 %-KI: 9,33; 12,09) und wurde in der Nivolumab-Gruppe aufgrund der hohen Wirksamkeit noch nicht erreicht, wie der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) in CA209-066 zu entnehmen ist (Abbildung 2).

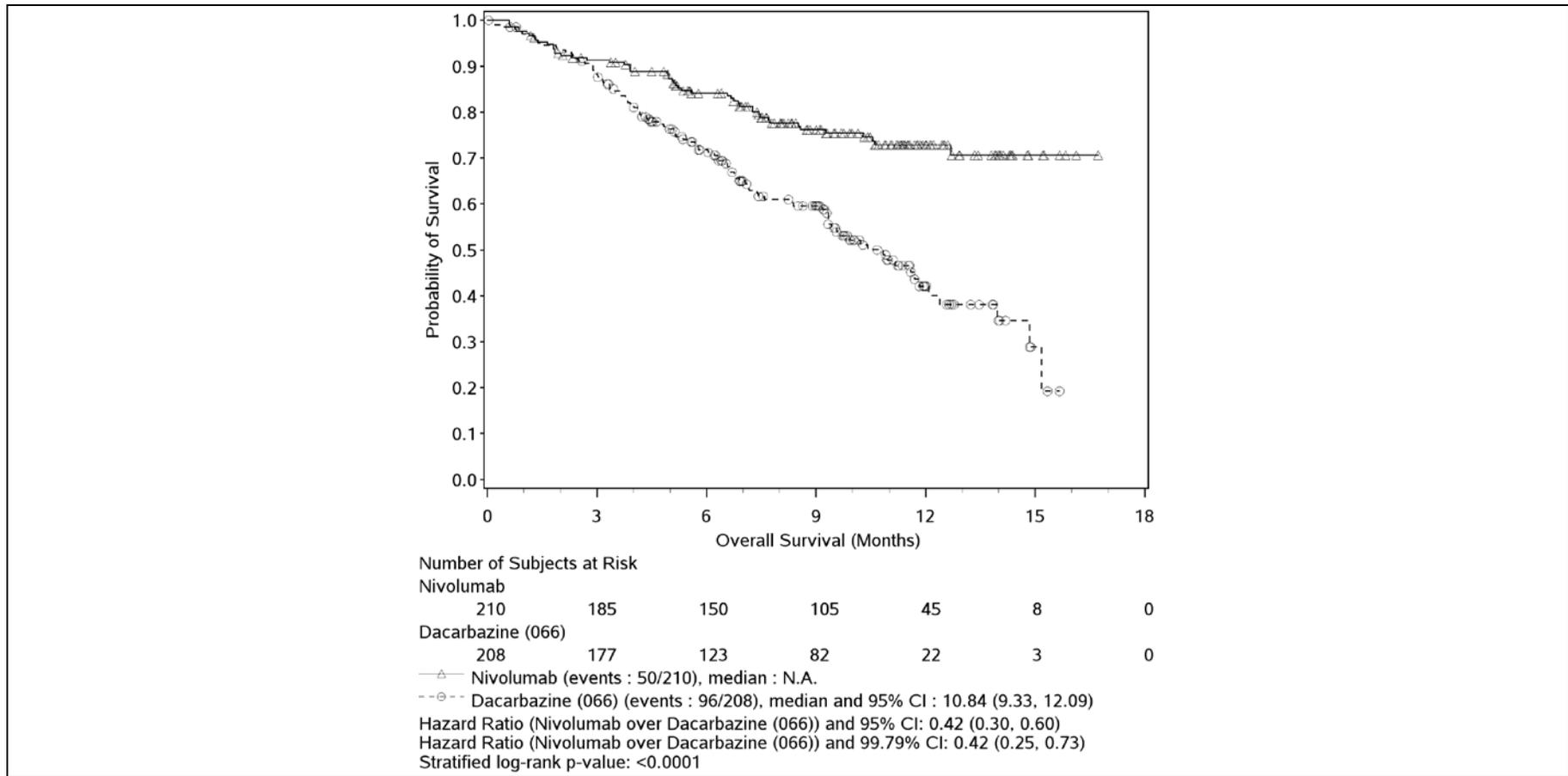


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)

Entsprechend zeigen sich bei den aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleiteten Überlebensraten in CA209-066 numerisch deutliche Vorteile von Nivolumab (Tabelle 4-26). Dies wurde bei den 1-Jahres-Überlebensraten besonders deutlich: So waren diese mit 72,9 % (95 %-KI: 65,5; 78,9) in der Nivolumab-Gruppe 1,73-mal so hoch wie die in der DTIC-Gruppe mit 42,1 % (95 %-KI: 33,0; 50,9).

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)

	Nivolumab N = 210	DTIC N = 208
Erhebungszeitpunkte	Überlebensrate in % [95 %-KI]⁽¹⁾	Überlebensrate in % [95 %-KI]⁽¹⁾
6 Monate	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
12 Monate	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
DTIC = Dacarbazin; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht		
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern.		

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)

	Nivo vs. DTIC
	HR [95 %-KI]
Unstratifizierte Analyse ⁽¹⁾	0,42 (0,30; 0,59)
Multivariate Analyse ⁽²⁾	0,39 (0,27; 0,57)
CRF = Case Report Form; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert);	
(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.	
(2) Multivariates Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF. Das Modell wurde um folgende Faktoren adjustiert: Altersgruppe (< 65, ≥ 65 - < 75, ≥ 75), Geschlecht, ECOG Performance Status zu Studienbeginn, Hirnmetastasen und Serumspiegel der LDH I (≤ ULN, > ULN).	

Zwei Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Ergebnisse gegenüber prognostischen und prädiktiven Faktoren (Tabelle 4-27): In der Hauptanalyse beträgt das HR für Nivolumab vs. DTIC 0,42 (95 %-KI: 0,30; 0,60), in der unstratifizierten Analyse 0,42 (95 %-KI: 0,30; 0,59) und in der multivariaten Analyse 0,39 (95 %-KI: 0,27; 0,57).

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein robuster, hoch signifikanter Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu DTIC.

Zusatzanalysen

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das Prüfarzt-bestätigte PFS zeigte sich in CA209-066 ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,43 (95 %-KI: 0,34; 0,56), $p < 0,0001$. Dies bedeutet, dass das Progressionsrisiko durch Nivolumab um 57 % gegenüber DTIC gesenkt wurde.

Das mediane progressionsfreie Überleben in der Nivolumab-Gruppe betrug 5,06 Monate (95 %-KI: 3,48; 10,81) und in der DTIC-Gruppe 2,17 Monate (95 %-KI: 2,10; 2,40). Die Patienten in der Nivolumab-Gruppe wiesen daher im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 2,98 Monaten gegenüber den Patienten in der DTIC-Gruppe auf, wie aus der Kaplan-Meier-Kurve des PFS in CA209-066 zu entnehmen ist (Abbildung 3).

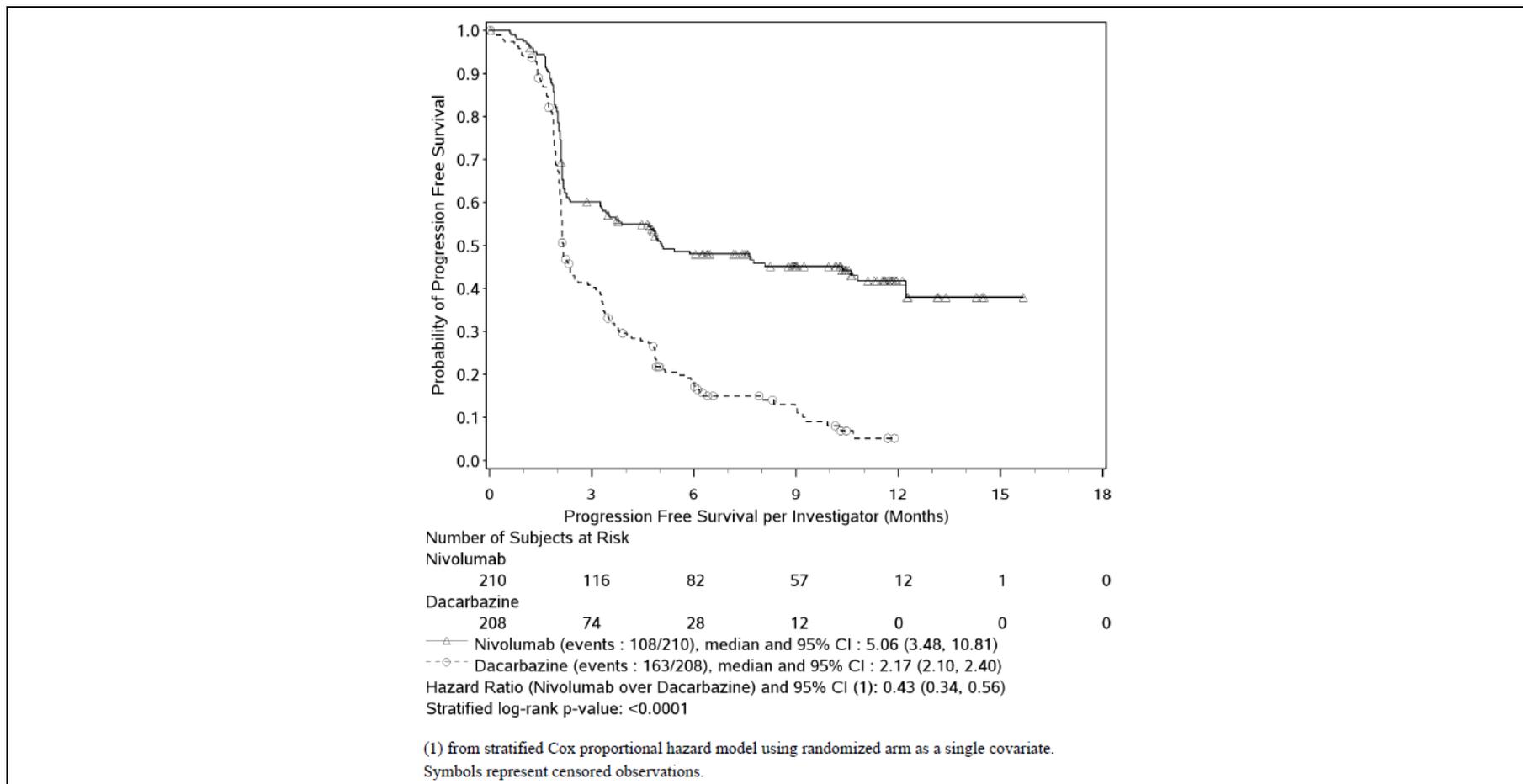


Abbildung 3: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve des prüfärzt-bestätigten progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)

Zusatzanalyse 2: Objektive Ansprechrates (ORR)

Für die Prüfarzt-bestätigte ORR zeigte sich in CA209-066 ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Während 84 der 210 Nivolumab-Patienten (40,0 %) ein Ansprechen zeigten, war dies nur bei 29 der 208 DTIC-Patienten der Fall (13,9 %). Die absolute Risikoreduktion durch Nivolumab gegenüber DTIC betrug 0,26 (95 %-KI: 0,18; 0,34), $p < 0,0001$ (Tabelle 4-28). Dies beinhaltet 7,6 % vs. 1,0 % der Patienten mit kompletten Ansprechen und 32,4 % vs. 13,0 % der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter Nivolumab vs. DTIC, respektive (Tabelle 4-29).

Tabelle 4-28: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrates (ORR) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)

Objektive Ansprechrates	Nivo		DTIC		Nivo vs. DTIC			
	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	OR [95 %-KI] ⁽¹⁾	RR [95 %-KI] ^{(1), (2)} RRR [95 %-KI] ^{(2), (3)}	ARR [95 %-KI] ⁽¹⁾	p-Wert ⁽⁴⁾
	210	84 (40,0)	208	29 (13,9)	4,06 (2,52; 6,54)	2,87 (1,97; 4,18) 0,35 (0,24; 0,51)	0,26 (0,18; 0,34)	< 0,0001

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

- (1) OR und ARR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo minus DTIC. Ein positiver Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) RR und RRR wurden unstratifiziert unter der Annahme berechnet, dass deren natürlicher Logarithmus annähernd normal verteilt ist.
- (3) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
- (4) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 4-29: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)

	Nivolumab	DTIC
	N = 210	N = 208
	n (%)	n (%)
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)⁽¹⁾:		
Komplettes Ansprechen (CR)	16 (7,6)	1 (1,0)
Partielles Ansprechen (PR)	68 (32,4)	27 (13,0)
Stabile Erkrankung (SD)	35 (16,7)	46 (22,1)
Progression (PD)	69 (32,9)	101 (48,6)
Nicht bestimmbar	22 (10,5)	32 (15,4)
Objektive Ansprechrates (ORR)⁽²⁾	84/210 (40,0 %)	29/208 (13,9 %)
[95 %-KI] ⁽³⁾	(33,3; 47,0)	(9,5; 19,4)
BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = komplettes Ansprechen; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; ORR = objektive Ansprechrates; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung		
(1) Lt. RECIST Version 1.1.		
(2) Objektive Ansprechrates (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).		
(3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.		

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

Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-066). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2.1.2 Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-066	<p>Bewertung von Symptomen anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Symptomskalen berücksichtigt, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (Frage 10, 12 und 18) • Übelkeit und Erbrechen (Frage 14 und 15) • Schmerz (Frage 9 und 12) • Dyspnoe (Frage 8) • Schlaflosigkeit (Frage 11) • Appetitminderung (Frage 13) • Obstipation (Frage 16) • Diarrhoe (Frage 17) • Finanzielle Schwierigkeiten (Frage 28) <p>Die Änderung der Symptome unter der Therapie wird operationalisiert als mittlere Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). <p>Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) mittlere Differenz von Nivolumab vs. Komparator inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>Zusätzlich wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.</p> <p>Ein Fragebogen wird dann als "erhalten" eingestuft, wenn – nach Ersetzen fehlender Werte – mindestens eine der 15 für die Auswertung vorgesehenen Skalen (entsprechend statistischem Analyseplan) für die Analyse verwertbar ist.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p>

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome, EORTC-QLQ-C30) in CA209-066

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-066	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Morbidität (krankheitsbedingte Symptome, EORTC QLQ-C30) wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Im DTIC-Arm lag der Anteil auswertbarer Patienten unter 70 % zu Studienbeginn (s. Tabelle 4-32). Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-32: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-066 (Fragestellung A2-1)

Rücklaufquote EORTC QLQ-C30	Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anzahl der Patienten unter Nivo bzw. DTIC zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der auswertbaren Patienten	
	Nivo	DTIC	Nivo	DTIC	Nivo	DTIC
Studienbeginn	147	135	210	208	70,0%	64,9%
Woche 7	133	125	187	177	71,1%	70,6%
Woche 13	106	60	143	86	74,1%	69,8%
Woche 19	90	41	121	58	74,4%	70,7%
Woche 25	73	31	104	40	70,2%	77,5%
Woche 31	62	17	90	22	68,9%	77,3%
Woche 37	53	9	78	16	67,9%	56,3%
Woche 43	50	6	71	10	70,4%	60,0%
Woche 49	38	4	57	7	66,7%	57,1%
Woche 55	23	2	31	2	74,2%	100,0%
Woche 61	14	1	19	1	73,7%	100,0%
Woche 67	6		7		85,7%	
Woche 73	1		1		100,0%	

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]
Fatigue	136	23,6 (22,8)	2,0 (1,9)	123	29,5 (26,9)	2,2 (3,3)	-0,2 (-6,9; 6,4) 0,948	-0,0 (-0,3; 0,2)
Übelkeit und Erbrechen	136	4,4 (13,2)	-2,6 (1,0)	123	5,6 (12,7)	0,0 (1,7)	-2,6 (-6,0; 0,8) 0,129	-0,2 (-0,4; 0,1)
Schmerz	136	17,6 (23,5)	-1,1 (2,5)	123	23,6 (29,6)	-1,6 (4,6)	0,4 (-9,1; 9,9) 0,927	0,0 (-0,2; 0,3)
Dyspnoe	136	13,2 (21,2)	0,5 (2,1)	123	14,1 (24,1)	7,4 (3,6)	-6,9 (-14,2; 0,4) 0,066	-0,2 (-0,5; 0,0)
Schlaflosigkeit	136	20,8 (26,0)	-7,2 (2,2)	123	25,7 (29,2)	-4,6 (4,0)	-2,6 (-10,7; 5,5) 0,533	-0,1 (-0,3; 0,2)
Appetitminderung	136	12,7 (25,4)	-3,6 (2,0)	123	16,0 (26,1)	1,7 (3,5)	-5,2 (-12,2; 1,8) 0,145	-0,2 (-0,4; 0,1)
Obstipation	136	11,3 (21,2)	0,1 (2,1)	123	15,2 (26,7)	1,8 (3,9)	-1,7 (-9,7; 6,4) 0,682	-0,0 (-0,3; 0,2)
Diarrhoe	136	6,1 (13,6)	-0,5 (1,6)	123	6,2 (16,2)	-0,2 (2,9)	-0,3 (-6,4; 5,7) 0,918	-0,0 (-0,3; 0,2)
finanzielle Schwierigkeiten	136	14,7 (23,6)	0,3 (2,2)	123	14,9 (26,4)	0,8 (4,2)	-0,5 (-9,2; 8,2) 0,913	-0,0 (-0,3; 0,2)

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

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Interaktion von Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt).
Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und DTIC.

Ebenso zeigten sich auch keine klinisch relevanten Unterschiede: Die obere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g lag bei keinem der oben genannten Endpunkte unterhalb von -0,2 (Tabelle 4-33).

4.3.1.3.2.1.3 Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-34: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-066	<p>Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Skalen berücksichtigt, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physikalische Funktion (Fragen 1 bis 5) • Rollenfunktion (Frage 6 und 7) • Emotionale Funktion (Fragen 21 bis 24) • Kognitive Funktion (Frage 20 und 25) • Soziale Funktion (Frage 26 und 27) • Beurteilung des gesundheitlichen Status insgesamt (Frage 29 und 30) <p>Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). <p>Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) von Nivolumab vs. Komparator inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>Zusätzlich wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.</p> <p>Ein Fragebogen wird dann als "erhalten" eingestuft, wenn – nach Ersetzen fehlender Werte – mindestens eine der 15 für die Auswertung vorgesehenen Skalen (entsprechend statistischem Analyseplan) für die Analyse verwertbar ist.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Zeitlicher Verlauf der mittleren Änderung zum Ausgangswert des gesundheitlichen Status insgesamt.</p>

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in CA209-066

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-066	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Der Berücksichtigungsanteil beim EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist in Tabelle 4-32 beschrieben.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]
gesundheitlicher Status insgesamt	136	69,2 (20,1)	1,8 (1,8)	123	67,2 (24,8)	0,9 (3,4)	0,9 (-6,0; 7,8) 0,797	0,0 (-0,2; 0,3)
physikalische Funktion	136	85,7 (16,6)	-4,4 (1,6)	123	79,9 (23,0)	-2,7 (2,6)	-1,7 (-7,1; 3,8) 0,550	-0,1 (-0,3; 0,2)
Rollenfunktion	136	83,2 (25,0)	-1,2 (2,3)	123	76,3 (30,9)	3,6 (3,9)	-4,8 (-12,9; 3,2) 0,241	-0,1 (-0,4; 0,1)
emotionale Funktion	136	77,0 (19,3)	6,3 (1,6)	123	73,4 (22,4)	5,3 (2,7)	1,0 (-4,5; 6,5) 0,729	0,0 (-0,2; 0,3)
kognitive Funktion	136	89,1 (16,9)	0,4 (1,7)	123	85,1 (19,3)	1,0 (3,2)	-0,7 (-7,2; 5,9) 0,846	-0,0 (-0,3; 0,2)
soziale Funktion	136	83,2 (24,9)	-0,8 (2,0)	123	79,7 (27,4)	0,3 (3,7)	-1,1 (-8,6; 6,3) 0,763	-0,0 (-0,3; 0,2)

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

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Interaktion von Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt).
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und DTIC.

Ebenso zeigten sich auch keine klinisch relevanten Unterschiede: Die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g lag bei keinem der oben genannten Endpunkte oberhalb von 0,2 (Tabelle 4-36).

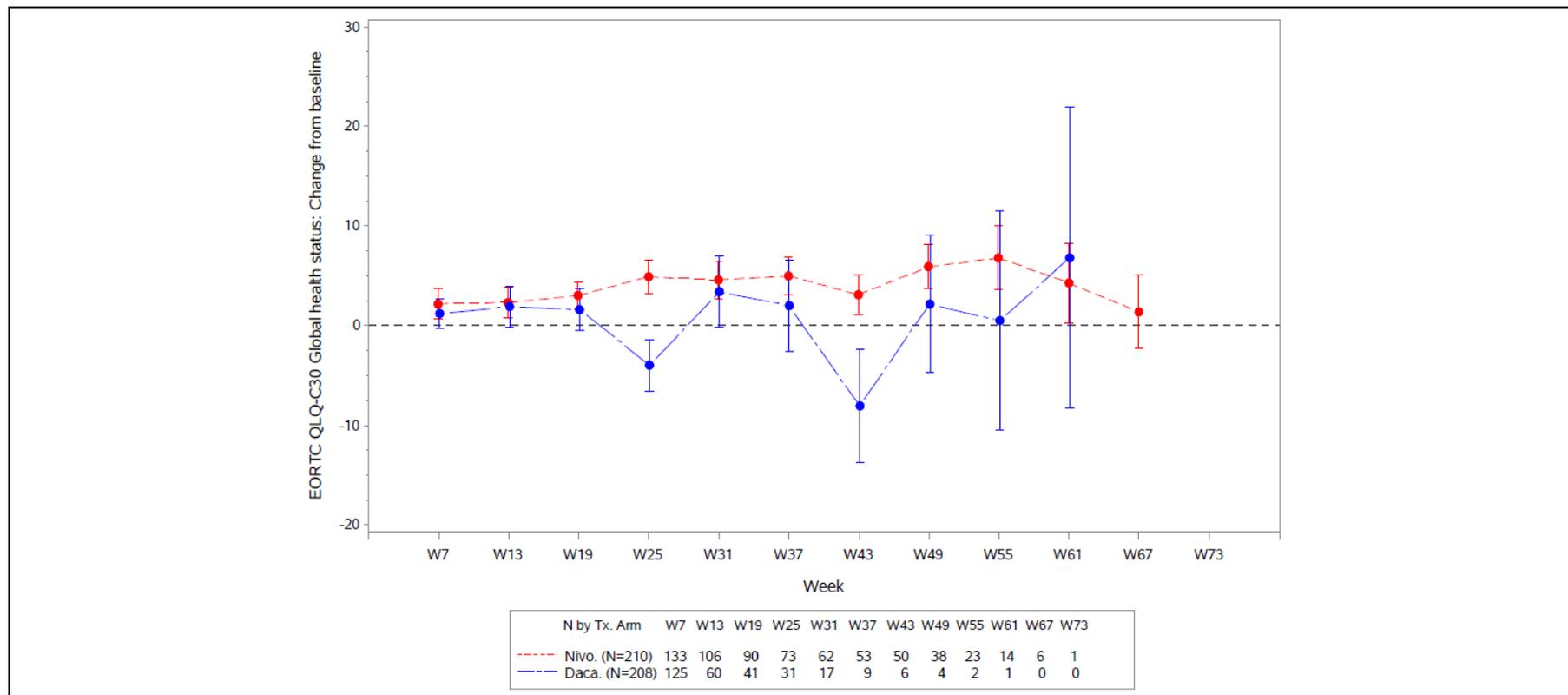


Abbildung 5: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)

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

In der Sensitivitätsanalyse wird der zeitliche Verlauf der Änderung des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn laut ANCOVA-Modell dargestellt (Abbildung 5). In der Nivolumab-Gruppe verbesserte sich der gesundheitliche

Status insgesamt sogar leicht im zeitlichen Verlauf und fiel nach Woche 61 wieder auf den Ausgangswert zurück. In der DTIC-Gruppe schwankte der gesundheitliche Status insgesamt stark zwischen Verbesserung und auch Verschlechterung, um gegen Ende wieder anzusteigen. Die Patientenzahlen sind jedoch nach Woche 25 insbesondere in der DTIC-Gruppe zu gering für valide vergleichende Aussagen.

4.3.1.3.2.1.4 Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

Tabelle 4-37: Operationalisierung von generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

Studie	Operationalisierung
CA209-066	<p>Bewertung der generischen Lebensqualität anhand des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens mit folgendem Summen-Score und Subskalen (Domänen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Index-Wert (utility score) • Beweglichkeit/Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerz/körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit • EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) <p>Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2), den Überlebensvisiten alle 3 Monate bis 1 Jahr nach Therapieende sowie alle 6 Monate danach. <p>Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) von Nivolumab vs. Komparator inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>Zusätzlich wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeitlicher Verlauf der mittleren Änderung zum Ausgangswert des Index-Wertes. ▪ Zeitlicher Verlauf der mittleren Änderung zum Ausgangswert des visuellen Analogskalenwertes

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für generische Lebensqualität (EQ-5D) CA209-066

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-066	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt generische Lebensqualität (EQ-5D) wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. In beiden Studienarmen lag der Anteil auswertbarer Patienten unter 70 % zu Studienbeginn (s. Tabelle 4-39). Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-39: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-066 (Fragestellung A2-1)

Rücklaufquote EQ-5D	Anzahl der ausgewerteten Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ¹⁾		Anzahl der Patienten unter Nivo bzw. DTIC zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der ausgewerteten Patienten	
	Nivo	DTIC	Nivo	DTIC	Nivo	DTIC
Studienbeginn	146	135	210	208	69,5%	64,9%
Woche 7	133	124	187	177	71,1%	70,1%
Woche 13	106	60	143	86	74,1%	69,8%
Woche 19	90	41	121	58	74,4%	70,7%
Woche 25	73	31	104	40	70,2%	77,5%
Woche 31	62	17	90	22	68,9%	77,3%
Woche 37	53	9	78	16	67,9%	56,3%
Woche 43	50	6	71	10	70,4%	60,0%
Woche 49	38	4	57	7	66,7%	57,1%
Woche 55	23	2	31	2	74,2%	100,0%
Woche 61	14	1	19	1	73,7%	100,0%
Woche 67	6		7		85,7%	
Woche 73	1		1		100,0%	

DTIC = Dacarbazin; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Nivo = Nivolumab

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EQ-5D	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	135	0,777 (0,217)	0,040 (0,021)	122	0,723 (0,303)	0,027 (0,038)	0,013 (-0,065; 0,091) 0,749	0,038 (-0,207; 0,282)
Beweglichkeit/Mobilität	135	1,21 (0,41)	0,04 (0,04)	122	1,34 (0,49)	0,01 (0,08)	0,03 (-0,13; 0,18) 0,741	0,04 (-0,21; 0,28)
Selbstversorgung	135	1,08 (0,30)	-0,02 (0,03)	122	1,14 (0,39)	-0,03 (0,05)	0,00 (-0,10; 0,11) 0,945	0,01 (-0,24; 0,25)
Alltägliche Tätigkeiten	135	1,31 (0,54)	-0,01 (0,05)	122	1,44 (0,62)	-0,10 (0,10)	0,09 (-0,11; 0,29) 0,389	0,10 (-0,14; 0,35)
Schmerz/körperliche Beschwerden	135	1,50 (0,57)	-0,07 (0,06)	122	1,57 (0,64)	-0,00 (0,11)	-0,07 (-0,30; 0,16) 0,543	-0,07 (-0,32; 0,17)
Angst/Niedergeschlagenheit	135	1,53 (0,53)	-0,11 (0,05)	122	1,52 (0,59)	-0,04 (0,09)	-0,07 (-0,26; 0,12) 0,463	-0,09 (-0,33; 0,16)
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)	135	71,4 (20,2)	2,2 (1,8)	122	69,8 (21,4)	1,8 (3,4)	0,4 (-6,6; 7,4) 0,904	0,0 (-0,2; 0,3)

DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Interaktion von Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt).
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

Für die Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und DTIC.

Ebenso zeigten sich auch keine klinisch relevanten Unterschiede: Die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g lag bei keinem der oben genannten Endpunkte oberhalb von 0,2 (Tabelle 4-40).

In einer Sensitivitätsanalyse wird der zeitliche Verlauf der Änderung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) gegenüber Studienbeginn laut ANCOVA-Modell dargestellt (Abbildung 6). In der Nivolumab-Gruppe blieb der EQ-5D-Index-Wert mehr oder weniger konstant, während er in der DTIC-Gruppe nach Woche 31 stark schwankte. Die Patientenzahlen sind jedoch nach Woche 31 insbesondere in der DTIC-Gruppe zu gering für valide vergleichende Aussagen. In den Wochen 13 und 25 war die Verbesserung in der Nivolumab-Gruppe deutlich höher als in der DTIC-Gruppe.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wird der zeitliche Verlauf des EQ-5D-VAS (visueller Analogskalenwert) laut ANCOVA-Modell dargestellt (Abbildung 7). In der Nivolumab-Gruppe verbesserte sich der EQ-5D-VAS insgesamt über den Zeitverlauf, während er in der DTIC-Gruppe kaum verbesserte und nach Woche 37 stark schwankte. Die Patientenzahlen sind jedoch nach Woche 31 insbesondere in der DTIC-Gruppe zu gering für valide vergleichende Aussagen. In den Wochen 13, 25 und 31 war die Verbesserung in der Nivolumab-Gruppe deutlich höher als in der DTIC-Gruppe.

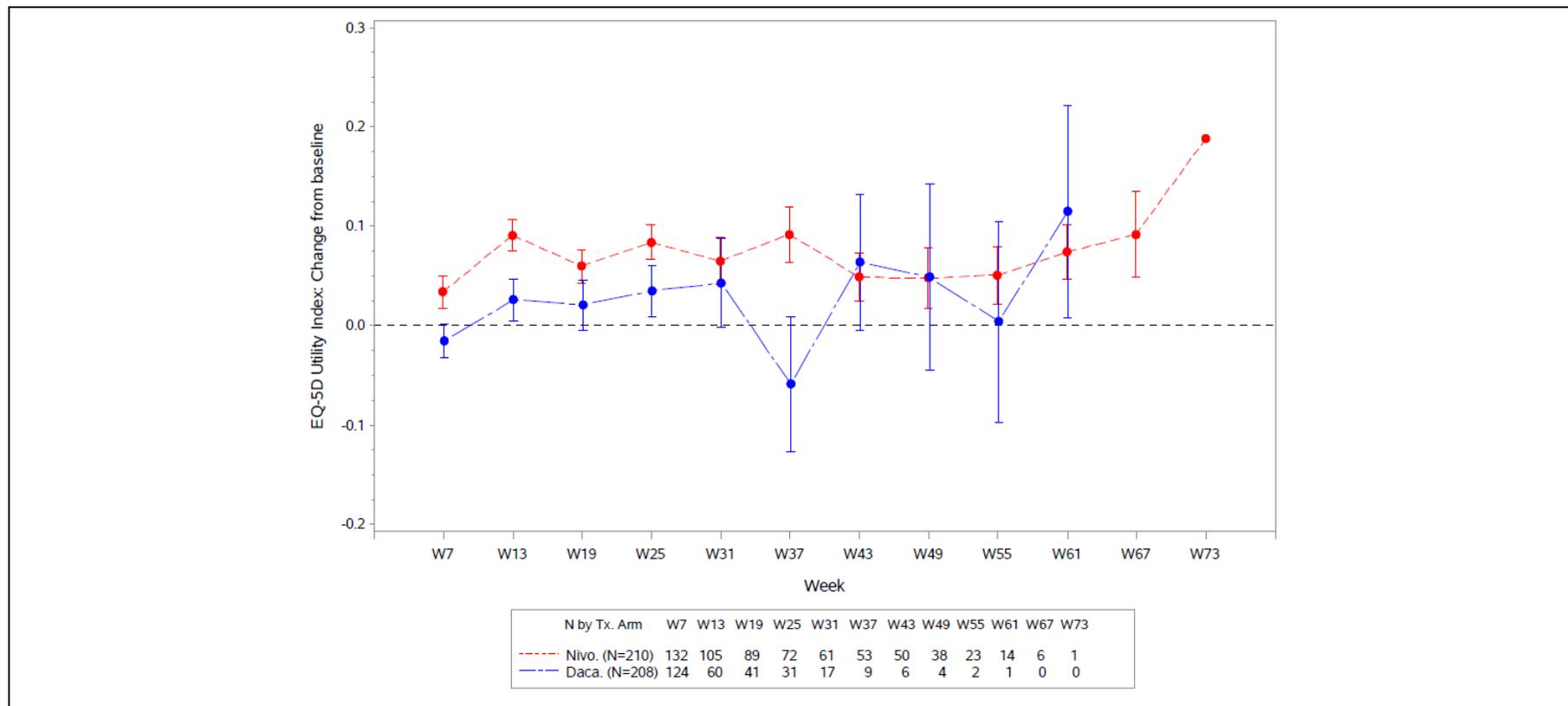


Abbildung 6: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) Änderung gegenüber Studienbeginn inkl. Standardfehler lt. ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

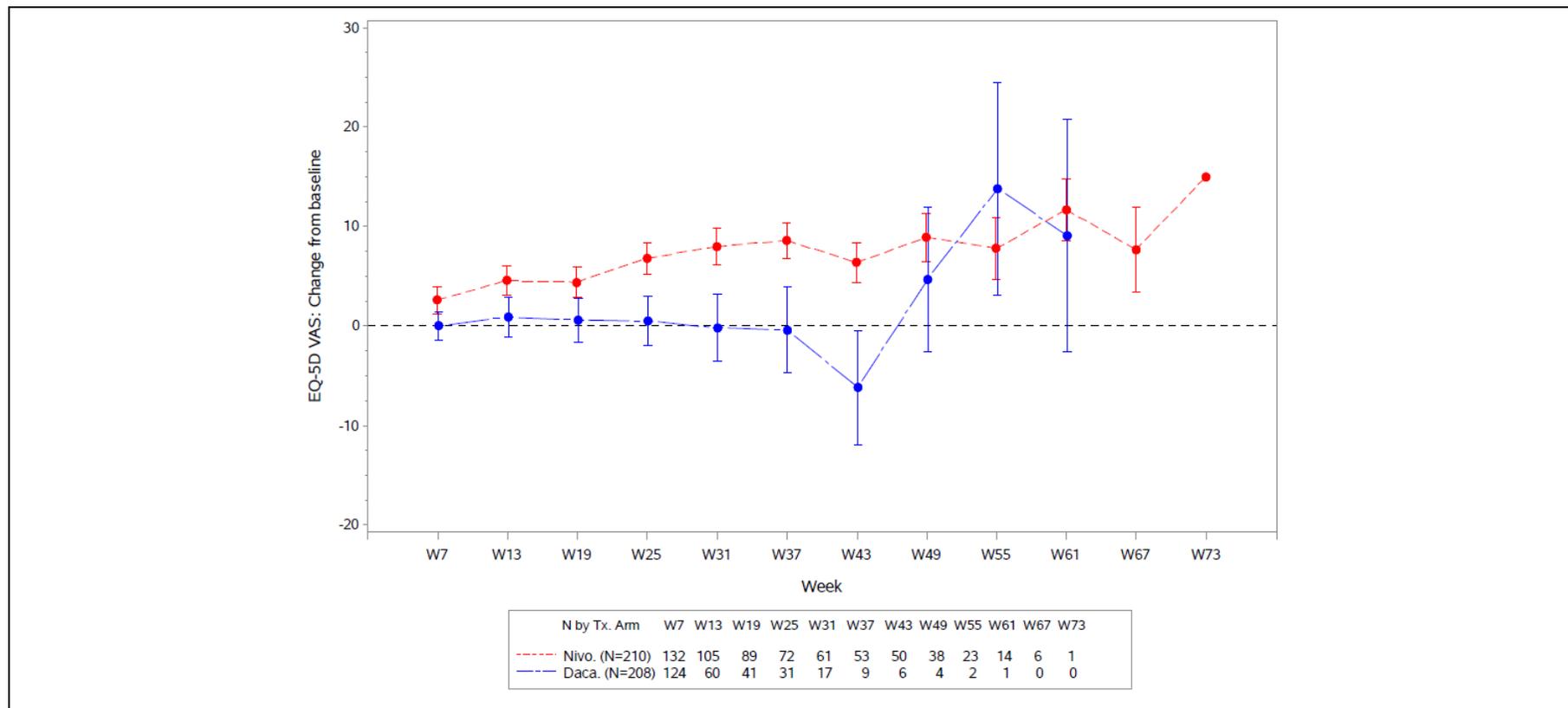


Abbildung 7: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS (visueller Analogskalenwert) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) Änderung gegenüber Studienbeginn inkl. Standardfehler lt. ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

4.3.1.3.2.1.5 Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)

Studie	Operationalisierung
CA209-066	<p>Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE): Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 30 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat.</p> <p>Es werden die Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches UE <ul style="list-style-type: none"> Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation, und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. • UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) • Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis <ul style="list-style-type: none"> - zum Tod führte - lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) - eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte - eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war - ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). <p>Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.</p> <p>Nach Vorgabe des Sponsors (B-MS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.</p> <p>Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.</p> <p>SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="450 236 1951 268">innerhalb 24 Stunden an B-MS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.</p> <ul data-bbox="405 276 1962 336" style="list-style-type: none">• UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <p data-bbox="405 344 1977 405">Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.</p> <p data-bbox="405 414 1061 446">Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 17.0.</p> <p data-bbox="405 454 1794 486">Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p> <p data-bbox="405 534 633 566">Sensitivitätsanalyse</p> <ul data-bbox="405 574 1128 606" style="list-style-type: none">• Patienten mit unerwünschtem Ereignis pro 1000 Patientenjahre <p data-bbox="405 614 1240 646">Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung des Sicherheitsprofils</p> <ul data-bbox="405 654 1402 730" style="list-style-type: none">• Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW)• Zeit bis zum ersten Auftreten von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (irUE)

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte Verträglichkeit (UE) in CA209-066

Studie CA209-066	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Jegliches UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE Grad 3-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
schwerwiegende UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Jegliches UE

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (98,1 % im Nivolumab-Arm sowie 98,6 % im DTIC-Arm). Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im DTIC-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

UE Grad 3-4

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (98,1 % im Nivolumab-Arm sowie 98,6 % im DTIC-Arm). Die Behandlungsdauer ist im

Nivolumab-Arm deutlich länger als im DTIC-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Schwerwiegende UE (SUE)

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (98,1 % im Nivolumab-Arm sowie 98,6 % im DTIC-Arm). Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im DTIC-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Therapieabbruch wegen UE

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (98,1 % im Nivolumab-Arm sowie 98,6 % im DTIC-Arm). Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im DTIC-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo				DTIC				Nivo vs. DTIC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR ⁽¹⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	206	192 (93,2)	14 (6,8)	0,41 (0,26; 0,49)	205	194 (94,6)	11 (5,4)	0,10 (0,07; 0,16)	0,69 (0,57; 0,85)	0,0006	0,31
UE Grad 3-4	206	75 (36,4)	131 (63,6)	N.A. (9,95; N.A.)	205	85 (41,5)	120 (58,5)	7,16 (5,09; 9,20)	0,62 (0,45; 0,85)	0,0032	N.A.
schwerwiegende UE	206	64 (31,1)	142 (68,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	78 (38,0)	127 (62,0)	9,07 (5,55; N.A.)	0,60 (0,43; 0,84)	0,0026	N.A.
Therapieabbruch wegen UE	206	14 (6,8)	192 (93,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	24 (11,7)	181 (88,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,46 (0,24; 0,90)	0,0207	N.A.

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

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

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE zeigten sich gegenüber DTIC hoch signifikante und signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab. Insbesondere für die UE Grad 3-4 und die schwerwiegenden UE bedeutet dies einen erheblichen Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu DTIC.

Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahre

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo		DTIC		Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahre	N	Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahre	IDR [95 %-KI] ⁽¹⁾	p-Wert ⁽¹⁾
Jegliches UE	206	9602,6	205	21183,4	0,46 (0,37; 0,56)	<0,0001
UE Grad 3-4	206	749,6	205	1594,8	0,47 (0,34; 0,65)	<0,0001
schwerwiegende UE	206	615,7	205	1319,6	0,47 (0,33; 0,66)	<0,0001
Therapieabbruch wegen UE	206	117,1	205	346,5	0,34 (0,16; 0,68)	0,0017

DTIC = Dacarbazin; IDR = Inzidenzdichte-Verhältnis; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) IDR wurde über ein exaktes Poisson Modell stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS ermittelt.

Die Sensitivitätsanalyse der Inzidenzdichten bestätigt die Ergebnisse der Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses. Es zeigten sich hoch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab im Vergleich zu DTIC, die eine erhebliche Risikoreduktion eines unerwünschten Ereignisses und damit einen erheblichen Vorteil gegenüber DTIC bedeuten.

Tabelle 4-45: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Zeit bis zum ersten Auftreten des NW

NW bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo				DTIC				Nivo vs. DTIC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR ⁽¹⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliche NW	206	153 (74,3)	53 (25,7)	1,05 (0,79; 1,54)	205	155 (75,6)	50 (24,4)	0,53 (0,43; 0,72)	0,69 (0,55; 0,86)	0,0021	0,52
NW Grad 3-4	206	24 (11,7)	182 (88,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	36 (17,6)	169 (82,4)	N.A. (8,51; N.A.)	0,44 (0,26; 0,76)	0,0024	N.A.
schwerwiegende NW	206	19 (9,2)	187 (90,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	18 (8,8)	187 (91,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,80 (0,41; 1,54)	0,5024	N.A.
Therapieabbruch wegen NW	206	5 (2,4)	201 (97,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	7 (3,4)	198 (96,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,50 (0,15; 1,62)	0,2387	N.A.

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

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

Für die Arzneimittelnebenwirkungen zeigte sich für jegliche Arzneimittelnebenwirkungen und insbesondere für Arzneimittelnebenwirkungen vom Grad 3-4 ein hoch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber DTIC. Die Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkungen und von solchen, die zum Abbruch der Therapie führten, war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-46: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Zeit bis zum ersten Auftreten des irUE

irUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo				DTIC				Nivo vs. DTIC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR ⁽¹⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches irUE	206	143 (69,4)	63 (30,6)	2,04 (1,51; 3,15)	205	90 (43,9)	115 (56,1)	5,78 (3,55; 7,85)	1,60 (1,22; 2,08)	0,0004	-3,74
irUE nach MedDRA-Kategorie (Version 17.0)											
Endokrine irUE	206	19 (9,2)	187 (90,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	3 (1,5)	202 (98,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,12 (1,50; 17,44)	0,0037	N.A.
Gastrointestinale irUE	206	53 (25,7)	153 (74,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	44 (21,5)	161 (78,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,97 (0,65; 1,46)	0,8951	N.A.
Hepatische irUE	206	19 (9,2)	187 (90,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	14 (6,8)	191 (93,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,14 (0,57; 2,30)	0,7084	N.A.
Pulmonale irUE	206	3 (1,5)	203 (98,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	0	205 (100,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E.	0,1484	N.A.
Renale irUE	206	9 (4,4)	197 (95,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	6 (2,9)	199 (97,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,91 (0,31; 2,67)	0,8678	N.A.
irUE der Haut	206	98 (47,6)	108 (52,4)	6,93 (5,06; 8,08)	205	51 (24,9)	154 (75,1)	8,44 (7,16; N.A.)	1,76 (1,25; 2,49)	0,0010	-1,51
Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktion (irUE)	206	16 (7,8)	190 (92,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	13 (6,3)	192 (93,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,13 (0,54; 2,36)	0,7257	N.A.
irUE Grad 3-4	206	23 (11,2)	183 (88,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	9 (4,4)	196 (95,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,03 (0,93; 4,45)	0,0717	N.A.

irUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo				DTIC				Nivo vs. DTIC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR ⁽¹⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
schwerwiegende irUE	206	13 (6,3)	193 (93,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	3 (1,5)	202 (98,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,32 (0,93; 11,84)	0,0509	N.A.
Therapieabbruch wegen irUE	206	5 (2,4)	201 (97,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	1 (0,5)	204 (99,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,61 (0,54; 39,65)	0,1265	N.A.

AD = Absolute Differenz der Mediane; DTIC = Dacarbazin; HR = Hazard Ratio; irUE = immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis

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

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von immunvermittelten unerwünschte Ereignisse (irUE) zeigten sich teilweise erwartete signifikante Ergebnisse zu Ungunsten von Nivolumab gegenüber DTIC (jegliches irUE, endokrine UE und UE der Haut). Für alle anderen Kategorien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, insbesondere nicht für die irUE Grad 3-4, die schwerwiegenden irUE und die irUE, die zum Therapieabbruch führen. Diese immunvermittelten und gemäß Studienprotokoll speziell selektierten Nebenwirkungen sind durch den Wirkmechanismus von Nivolumab erklärbar und treten daher erwartungsgemäß hauptsächlich unter Nivolumab auf. Mithilfe der etablierten und in der Fachinformation hinterlegten verpflichtenden Behandlungsalgorithmen sind irUE in der Regel gut und frühzeitig zu behandeln (für Details s. Modul 3.4).

In der Gesamtschau der Verträglichkeit treten die irUE (Tabelle 4-46) in einer deutlich geringeren Häufigkeit auf als die übrigen UE (Tabelle 4-43). Insgesamt zeigt Nivolumab einen erheblichen Vorteil für das Risiko von UE im Vergleich zu DTIC (Tabelle 4-43).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – CA209-066

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppenanalysen

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Subgruppen inkl. der a priori geplanten Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-47: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-066)

Subgruppenmerkmal (CA209-066)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte ^(a)	Verträglichkeitsendpunkte ^(b)
PD-L1 Status ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ positiv ▪ negativ / nicht quantifizierbar 	a priori geplant	post hoc
Metastasierung zu Studienbeginn ^(c)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ M0 / M1a / M1b ▪ M1c 	a priori geplant	post hoc
Altersgruppe I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre 	post hoc	post hoc
Altersgruppe II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre 	a priori geplant	a priori geplant

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

Subgruppenmerkmal (CA209-066)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte ^(a)	Verträglichkeitsendpunkte ^(b)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 65 - < 75$ Jahre ▪ ≥ 75 Jahre 		
Altersgruppe III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ $\geq 65 - < 75$ Jahre ▪ $\geq 75 - < 85$ Jahre ▪ ≥ 85 Jahre 	n.d.	post hoc (von der EMA zusätzlich angefordert)
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ männlich ▪ weiblich 	a priori geplant	a priori geplant
Rasse I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ afroamerikanisch ▪ asiatisch ▪ andere 	a priori geplant	a priori geplant
Rasse II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ andere 	post hoc	post hoc
Region I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ West-Europa + Kanada ▪ Rest der Welt 	a priori geplant	a priori geplant
Region II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ West-Europa ▪ Kanada ▪ Rest der Welt 	post hoc	post hoc
ECOG Performance Status	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 ▪ 1 	a priori geplant	post hoc
Hirnmetastasen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	post hoc
Raucher	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	n.d.
Serumspiegel der LDH I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ \leq ULN 	a priori geplant	n.d.

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

Subgruppenmerkmal (CA209-066)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte ^(a)	Verträglichkeitsendpunkte ^(b)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > ULN 		
Serumspiegel der LDH II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\leq 2 * \text{ULN}$ ▪ $> 2 * \text{ULN}$ 	a priori geplant	n.d.
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ neoadjuvant ▪ adjuvant 	a priori geplant	n.d.
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 6 Monate ▪ ≥ 6 Monate 	a priori geplant	n.d.
Stadium der Erkrankung nach AJCC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ III ▪ IV 	a priori geplant	post hoc
Behandlungsdauer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 1 Monat ▪ > 1 - ≤ 3 Monate ▪ > 3 - ≤ 6 Monate ▪ > 6 - ≤ 12 Monate ▪ > 12 Monate 	n.d.	post hoc (von der EMA zusätzlich angefordert)
<p>(a) Mortalität, krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30), gesundheitsbedingte Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), generische Lebensqualität (EQ-5D). (b) Unerwünschte Ereignisse (UE); UE Grad 3-4; schwerwiegende UE; UE, die zum Therapieabbruch führten. (c) Beim Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurden Subgruppenanalysen zusätzlich post hoc mit der Datenquelle IVRS durchgeführt. AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Datenerhebungsformular (case report form); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EMA = European Medicines Agency; IVRS = Interactive Voice Response System; LDH = Laktatdehydrogenase; n.d. = nicht durchgeführt (weder a priori geplant noch post hoc); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p>			

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Der Trennpunkt für eine positive PD-L1-Expression (≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbungen) war a priori festgelegt und orientiert sich an der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (65).

Der Trennpunkt bei Altersgruppe I orientiert sich an sozialrechtlichen Gegebenheiten (2).

Die Trennpunkte bei Altersgruppe II waren a priori festgelegt und orientieren sich an der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien (66).

Die Trennpunkte bei Altersgruppe III wurden von der EMA im Rahmen einer zusätzlichen Anforderung von Subgruppenanalysen bei den Verträglichkeitsendpunkten vorgegeben.

Die Trennpunkte bei Serumspiegel der LDH I sowie der LDH II waren a priori festgelegt und orientieren sich an gebräuchlichen Einteilungen bei diesem Prognosefaktor im Anwendungsgebiet (12).

Die Trennpunkte bei Behandlungsdauer wurden von der EMA im Rahmen einer zusätzlichen Anforderung von Subgruppenanalysen bei den Verträglichkeitsendpunkten vorgegeben.

Begründung, dass keine Meta-Analysen durchgeführt werden

Es liegt nur eine RCT (CA209-066) zum direkten Vergleich von Nivolumab versus DTIC vor. Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle untersuchten Endpunkte.

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

4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität aus CA209-066 (Fragestellung A2-1)

Mortalität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	210	50 (23,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	208	96 (46,2)	10,84 (9,33; 12,09)	0,42 (0,30; 0,59) <0,0001	
PD-L1 Status (laut IVRS)								0,2363
positiv	74	11 (14,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	74	29 (39,2)	12,39 (9,17; N.A.)	0,30 (0,15; 0,60) 0,0003	
negativ / nicht quantifizierbar	136	39 (28,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	134	67 (50,0)	10,22 (7,59; 11,83)	0,48 (0,32; 0,71) 0,0002	
PD-L1 Status (laut CRF)								0,2363
positiv	74	11 (14,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	74	29 (39,2)	12,39 (9,17; N.A.)	0,30 (0,15; 0,60) 0,0003	
negativ / nicht quantifizierbar	136	39 (28,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	134	67 (50,0)	10,22 (7,59; 11,83)	0,48 (0,32; 0,71) 0,0002	
Metastasierung zu Studienbeginn (laut IVRS)								0,4762
M0 / M1a / M1b	85	13 (15,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	84	32 (38,1)	11,83 (9,33; 15,18)	0,34 (0,18; 0,64) 0,0005	
M1c	125	37 (29,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	124	64 (51,6)	9,59 (6,64; 11,70)	0,46 (0,31; 0,70) 0,0001	
Metastasierung zu Studienbeginn (laut CRF)								0,3559
M0 / M1a / M1b	82	11 (13,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	81	29 (35,8)	12,39 (9,56; N.A.)	0,31 (0,16; 0,63) 0,0006	
M1c	128	39 (30,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	127	67 (52,8)	9,33 (6,64; 11,17)	0,47 (0,32; 0,71) 0,0002	

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

Mortalität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
Altersgruppe I								0,2492
< 65 Jahre	106	28 (26,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	94	40 (42,6)	11,17 (9,17; N.A.)	0,52 (0,32; 0,85) 0,0076	
≥ 65 Jahre	104	22 (21,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	114	56 (49,1)	9,59 (7,13; 11,83)	0,34 (0,21; 0,56) <0,0001	
Altersgruppe II								0,1089*
< 65 Jahre	106	28 (26,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	94	40 (42,6)	11,17 (9,17; N.A.)	0,52 (0,32; 0,85) 0,0076	
≥ 65 - < 75 Jahre	77	16 (20,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	74	30 (40,5)	11,70 (9,33; 15,18)	0,44 (0,24; 0,81) 0,0072	
≥ 75 Jahre	27	6 (22,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	40	26 (65,0)	6,64 (4,86; 9,33)	0,25 (0,10; 0,61) 0,0010	
Geschlecht								0,1866*
männlich	121	27 (22,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	125	62 (49,6)	9,92 (8,38; 11,70)	0,34 (0,22; 0,54) <0,0001	
weiblich	89	23 (25,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	83	34 (41,0)	12,39 (7,59; N.A.)	0,56 (0,33; 0,95) 0,0282	
Rasse I								0,9790
weiß	209	50 (23,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	207	95 (45,9)	10,41 (9,26; 12,39)	0,42 (0,30; 0,60) <0,0001	
afroamerikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	12,09 (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Rasse II								0,9792

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

Mortalität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
weiß	209	50 (23,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	207	95 (45,9)	10,41 (9,26; 12,39)	0,42 (0,30; 0,60) <0,0001	
andere	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	12,09 (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region I								0,2670
West-Europa + Kanada	145	29 (20,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	145	66 (45,5)	9,92 (8,34; 13,96)	0,36 (0,23; 0,56) <0,0001	
Rest der Welt	65	21 (32,3)	N.A. (12,68; N.A.)	63	30 (47,6)	11,17 (7,59; 14,85)	0,53 (0,30; 0,93) 0,0242	
Region II								0,2123
West-Europa	135	26 (19,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	130	61 (46,9)	9,92 (8,34; 13,96)	0,34 (0,21; 0,54) <0,0001	
Kanada	10	3 (30,0)	N.A. (2,00; N.A.)	15	5 (33,3)	N.A. (2,86; N.A.)	0,86 (0,20; 3,60) 0,8334	
Rest der Welt	65	21 (32,3)	N.A. (12,68; N.A.)	63	30 (47,6)	11,17 (7,59; 14,85)	0,53 (0,30; 0,93) 0,0242	
ECOG Performance Status								0,0866*
0	148	23 (15,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	121	48 (39,7)	11,83 (9,59; 15,18)	0,32 (0,20; 0,53) <0,0001	
1	60	26 (43,3)	12,68 (7,46; N.A.)	84	46 (54,8)	7,43 (5,16; 11,70)	0,64 (0,40; 1,04) 0,0719	
Hirnmetastasen								0,7149
ja	7	1 (14,3)	N.A. (0,59; N.A.)	8	2 (25,0)	N.A. (3,35; N.A.)	0,68 (0,06; 7,66) 0,7563	

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

Mortalität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
nein	203	49 (24,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	200	94 (47,0)	10,41 (9,26; 12,09)	0,41 (0,29; 0,58) <0,0001	
Raucher								0,5627
ja	90	24 (26,7)	N.A. (12,68; N.A.)	73	33 (45,2)	10,22 (9,33; 15,18)	0,46 (0,27; 0,79) 0,0036	
nein	111	25 (22,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	121	58 (47,9)	10,41 (7,39; 12,09)	0,37 (0,23; 0,60) <0,0001	
Serumspiegel der LDH I								0,8610
≤ ULN	120	16 (13,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	125	38 (30,4)	14,85 (11,17; N.A.)	0,35 (0,19; 0,62) 0,0002	
> ULN	79	29 (36,7)	N.A. (8,51; N.A.)	74	53 (71,6)	6,31 (4,21; 8,38)	0,41 (0,26; 0,65) <0,0001	
Serumspiegel der LDH II								0,9862
≤ 2 * ULN	178	35 (19,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	177	73 (41,2)	11,17 (9,56; 14,85)	0,38 (0,25; 0,57) <0,0001	
> 2 * ULN	21	10 (47,6)	10,28 (1,84; N.A.)	22	18 (81,8)	2,58 (0,95; 4,21)	0,44 (0,20; 0,96) 0,0339	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie								0,9945
neoadjuvant	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	7,43 (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
adjuvant	32	4 (12,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	36	13 (36,1)	12,09 (8,34; N.A.)	0,29 (0,10; 0,91) 0,0235	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie								0,5370
< 6 Monate	7	1 (14,3)	N.A. (7,26; N.A.)	12	3 (25,0)	11,60 (4,17; N.A.)	0,54 (0,06; 5,27) 0,5928	

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

Mortalität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
≥ 6 Monate	25	3 (12,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	24	10 (41,7)	12,09 (5,16; N.A.)	0,24 (0,07; 0,88) 0,0191	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,6770
III	27	4 (14,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	22	9 (40,9)	11,60 (7,13; 15,18)	0,35 (0,10; 1,16) 0,0725	
IV	183	46 (25,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	186	87 (46,8)	10,22 (8,38; 12,39)	0,44 (0,30; 0,62) <0,0001	
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Case Report Form; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte < 0,05 mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt Mortalität

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe II, Geschlecht und ECOG Performance Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 ein Hinweis auf eine Interaktion. Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation

Bei den drei Subgruppen mit Hinweis auf eine Interaktion lagen ausschließlich quantitative Interaktionen vor. Die Ergebnisse sind konsistent zum Ergebnis für die Gesamtpopulation. Teilweise waren aufgrund der kleineren Patientenzahlen in den einzelnen Ausprägungen der Subgruppe die Konfidenzintervalle erwartungsgemäß etwas breiter, dies trifft insbesondere auf die Ausprägung „ECOG Performance Status II“ zu, es liegen aber homogene Ergebnisse vor.

Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	136	23,6 (22,8)	2,0 (1,9)	123	29,5 (26,9)	2,2 (3,3)	-0,2 (-6,9; 6,4) 0,948	-0,0 (-0,3; 0,2)	
PD-L1 Status									0,034**
positiv	50	23,1 (22,4)	-1,5 (2,3)	45	28,4 (30,6)	5,4 (2,6)	-6,8 (-12,3; -1,4) 0,014	-0,4 (-0,8; 0,0)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	23,9 (23,2)	4,0 (2,0)	78	30,2 (24,8)	3,5 (2,2)	0,4 (-3,8; 4,7) 0,837	0,0 (-0,3; 0,3)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,362
M0 / M1a / M1b	56	18,5 (18,7)	1,8 (2,3)	48	28,0 (27,8)	6,0 (2,6)	-4,2 (-9,6; 1,2) 0,129	-0,2 (-0,6; 0,1)	
M1c	80	27,2 (24,8)	1,4 (2,0)	75	30,5 (26,5)	2,4 (2,3)	-1,0 (-5,4; 3,3) 0,645	-0,1 (-0,4; 0,3)	
Altersgruppe I									0,073*
< 65 Jahre	69	23,5 (23,4)	2,7 (2,2)	57	29,0 (23,0)	1,9 (2,4)	0,8 (-4,0; 5,6) 0,746	0,0 (-0,3; 0,4)	
≥ 65 Jahre	67	23,7 (22,5)	0,8 (2,0)	66	30,0 (30,1)	6,1 (2,4)	-5,3 (-10,1; -0,5) 0,031	-0,3 (-0,6; 0,0)	
Altersgruppe II									0,232
< 65 Jahre	69	23,5 (23,4)	2,4 (2,2)	57	29,0 (23,0)	1,8 (2,4)	0,6 (-4,1; 5,4) 0,791	0,0 (-0,3; 0,4)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	21,1 (20,4)	-0,4 (2,2)	42	25,4 (26,6)	4,1 (2,7)	-4,5 (-10,1; 1,1) 0,116	-0,3 (-0,7; 0,1)	

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

EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	31,4 (27,0)	3,9 (3,3)	24	38,0 (34,7)	10,3 (3,6)	-6,4 (-15,0; 2,3) 0,152	-0,4 (-1,0; 0,2)	
Geschlecht									0,086*
männlich	84	20,1 (21,4)	-1,1 (1,9)	67	22,1 (23,6)	3,6 (2,3)	-4,7 (-9,1; -0,3) 0,038	-0,3 (-0,6; 0,1)	
weiblich	52	29,3 (24,2)	5,3 (2,4)	56	38,5 (28,1)	4,1 (2,5)	1,2 (-4,0; 6,4) 0,650	0,1 (-0,3; 0,4)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	135	23,8 (22,8)	1,3 (1,8)	122	29,5 (27,1)	4,0 (2,0)	-2,7 (-6,2; 0,7) 0,124	-0,1 (-0,4; 0,1)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	33,3 (N.A.)	-23,2 (12,9)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	0,0 (N.A.)	9,2 (11,4)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,040**
weiß	135	23,8 (22,8)	1,3 (1,8)	122	29,5 (27,1)	4,0 (2,0)	-2,7 (-6,2; 0,7) 0,124	-0,1 (-0,4; 0,1)	
andere	1	0,0 (N.A.)	9,2 (11,4)	1	33,3 (N.A.)	-23,2 (12,9)	32,4 (-0,9; 65,7) 0,057	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,858
West-Europa + Kanada	86	20,4 (22,5)	1,3 (2,0)	76	25,4 (28,9)	3,3 (2,3)	-2,0 (-6,4; 2,4) 0,374	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Rest der Welt	50	29,1 (22,7)	2,0 (2,3)	47	36,2 (22,2)	4,6 (2,7)	-2,6 (-7,9; 2,7) 0,333	-0,2 (-0,5; 0,2)	
Region II									0,953

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

EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
West-Europa	78	19,4 (21,3)	1,6 (2,1)	66	27,1 (30,1)	3,5 (2,4)	-1,9 (-6,6; 2,8) 0,429	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Kanada	8	30,6 (31,8)	-1,9 (5,0)	10	14,4 (15,8)	1,9 (4,8)	-3,8 (-16,8; 9,2) 0,562	-0,2 (-1,1; 0,6)	
Rest der Welt	50	29,1 (22,7)	1,9 (2,3)	47	36,2 (22,2)	4,5 (2,7)	-2,6 (-7,9; 2,7) 0,340	-0,1 (-0,5; 0,2)	
ECOG Performance Status									0,037**
0	98	19,2 (18,7)	2,1 (1,9)	70	19,2 (22,4)	1,8 (2,3)	0,4 (-3,9; 4,6) 0,863	0,0 (-0,3; 0,3)	
1	38	35,1 (28,4)	-0,6 (2,6)	53	43,2 (26,6)	6,4 (2,5)	-7,0 (-12,7; -1,4) 0,015	-0,4 (-0,8; 0,0)	
Hirnmetastasen									0,103*
ja	5	51,1 (26,8)	7,6 (5,8)	7	42,9 (35,4)	-3,0 (6,1)	10,6 (-5,2; 26,4) 0,190	0,7 (-0,4; 1,7)	
nein	131	22,6 (22,1)	1,4 (1,9)	116	28,7 (26,3)	4,2 (2,0)	-2,8 (-6,4; 0,7) 0,113	-0,1 (-0,4; 0,1)	
Raucher									0,400
ja	70	21,0 (21,4)	4,7 (2,3)	46	21,3 (22,7)	9,8 (2,8)	-5,0 (-10,2; 0,1) 0,057	-0,3 (-0,6; 0,1)	
nein	65	26,8 (24,1)	3,4 (2,1)	71	36,0 (28,6)	5,5 (2,4)	-2,1 (-6,7; 2,4) 0,352	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Fehlende Patienten	1	0,0 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	16,7 (15,3)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,310

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

EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≤ ULN	88	19,1 (19,9)	2,6 (2,0)	81	23,7 (23,5)	3,4 (2,2)	-0,9 (-5,0; 3,3) 0,686	-0,0 (-0,3; 0,3)	
> ULN	48	31,9 (25,6)	0,7 (2,3)	42	40,7 (29,8)	5,2 (2,9)	-4,6 (-10,5; 1,4) 0,134	-0,3 (-0,7; 0,2)	
Serumspiegel der LDH II									0,478
≤ 2 * ULN	126	21,6 (20,9)	1,1 (1,8)	115	28,2 (26,6)	3,7 (2,1)	-2,5 (-6,1; 1,0) 0,164	-0,1 (-0,4; 0,1)	
> 2 * ULN	10	48,9 (31,9)	12,1 (5,2)	8	48,6 (26,5)	9,5 (5,2)	2,5 (-10,9; 15,9) 0,714	0,2 (-0,7; 1,0)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,339
neoadjuvant	1	11,1 (N.A.)	-9,6 (17,3)	1	22,2 (N.A.)	16,5 (17,6)	-26,0 (-76,4; 24,4) 0,308	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	23,6 (21,6)	5,4 (7,4)	23	23,2 (21,9)	6,8 (7,4)	-1,4 (-11,4; 8,6) 0,782	-0,0 (-0,6; 0,5)	
Fehlende Patienten	110	23,7 (23,3)	N.A. (N.A.)	99	31,1 (28,0)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,268
< 6 Monate	8	18,1 (17,8)	0,2 (7,3)	8	19,4 (22,8)	9,2 (8,5)	-9,0 (-25,6; 7,6) 0,283	-0,4 (-1,3; 0,6)	
≥ 6 Monate	18	25,3 (22,8)	10,4 (7,7)	16	25,0 (21,3)	8,7 (7,5)	1,7 (-9,6; 13,1) 0,762	0,1 (-0,6; 0,7)	
Fehlende Patienten	110	23,7 (23,3)	N.A. (N.A.)	99	31,1 (28,0)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,825
III	20	12,8 (17,8)	1,1 (3,4)	12	35,2 (28,0)	2,3 (4,4)	-1,2 (-11,3; 8,9) 0,820	-0,1 (-0,8; 0,6)	

EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IV	116	25,5 (23,2)	1,7 (1,8)	111	28,9 (26,9)	4,0 (2,1)	-2,4 (-6,0; 1,3) 0,204	-0,1 (-0,4; 0,1)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1 Status, Rasse II und ECOG Performance Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Geschlecht und Hirnmetastasen ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fanden sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab für einzelne Ausprägungen dieser Subgruppen. Die Analyse nach Hedges' g zeigte jedoch konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Ergebnisse (obere Grenze des 95 %-KI $> -0,2$). Zu beachten ist, dass im Falle des Fehlens eines Behandlungseffekts der Punktschätzer zufällig rechts oder links der Null liegt. Da

die Konfidenzintervalle für die SMD nicht ausserhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2 liegen, ergibt sich in diesen Fällen keine Abweichung der Bewertung von der Gesamtpopulation.

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

Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	136	4,4 (13,2)	-2,6 (1,0)	123	5,6 (12,7)	0,0 (1,7)	-2,6 (-6,0; 0,8) 0,129	-0,2 (-0,4; 0,1)	
PD-L1 Status									0,671
positiv	50	2,7 (10,8)	-3,0 (1,1)	45	5,6 (12,8)	-0,2 (1,4)	-2,8 (-5,4; -0,1) 0,040	-0,3 (-0,7; 0,1)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	5,4 (14,3)	-2,3 (1,0)	78	5,6 (12,8)	-0,2 (1,2)	-2,1 (-4,1; 0,0) 0,050	-0,2 (-0,5; 0,1)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,345
M0 / M1a / M1b	56	3,0 (9,6)	-3,1 (1,2)	48	6,3 (15,2)	0,2 (1,3)	-3,3 (-5,9; -0,7) 0,014	-0,4 (-0,8; 0,0)	
M1c	80	5,4 (15,2)	-2,3 (1,0)	75	5,1 (11,0)	-0,6 (1,2)	-1,7 (-3,8; 0,4) 0,111	-0,2 (-0,5; 0,1)	
Altersgruppe I									0,014**
< 65 Jahre	69	3,6 (11,7)	-1,5 (1,1)	57	4,4 (9,7)	-1,0 (1,2)	-0,4 (-2,7; 1,9) 0,718	-0,0 (-0,4; 0,3)	
≥ 65 Jahre	67	5,2 (14,6)	-3,7 (1,0)	66	6,6 (14,9)	0,8 (1,3)	-4,5 (-6,8; -2,1) <0,001	-0,5 (-0,8; -0,1)	
Altersgruppe II									<0,001**
< 65 Jahre	69	3,6 (11,7)	-1,6 (1,1)	57	4,4 (9,7)	-1,2 (1,2)	-0,4 (-2,7; 1,8) 0,717	-0,0 (-0,4; 0,3)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	3,0 (9,3)	-3,0 (1,1)	42	7,1 (13,3)	-1,3 (1,4)	-1,7 (-4,4; 1,0) 0,220	-0,2 (-0,6; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	11,8 (23,4)	-6,8 (1,6)	24	5,6 (17,5)	4,7 (1,8)	-11,5 (-15,7; -7,2) <0,001	-1,4 (-2,1; -0,7)	
Geschlecht									0,248
männlich	84	2,4 (7,8)	-3,5 (1,0)	67	4,7 (10,0)	-0,4 (1,2)	-3,2 (-5,3; -1,0) 0,005	-0,3 (-0,7; -0,0)	
weiblich	52	7,7 (18,5)	-1,3 (1,2)	56	6,5 (15,5)	-0,1 (1,3)	-1,2 (-3,7; 1,3) 0,341	-0,1 (-0,5; 0,2)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	135	4,4 (13,2)	-2,6 (1,0)	122	5,6 (12,8)	-0,2 (1,1)	-2,4 (-4,1; -0,7) 0,005	-0,2 (-0,5; 0,0)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	0,0 (N.A.)	-6,8 (6,1)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	0,0 (N.A.)	-3,0 (5,2)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,427
weiß	135	4,4 (13,2)	-2,6 (1,0)	122	5,6 (12,8)	-0,2 (1,1)	-2,4 (-4,1; -0,7) 0,005	-0,2 (-0,5; 0,0)	
andere	1	0,0 (N.A.)	-3,0 (5,2)	1	0,0 (N.A.)	-6,8 (6,1)	3,8 (-11,6; 19,2) 0,625	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,140*
West-Europa + Kanada	86	2,5 (10,7)	-2,8 (1,0)	76	3,9 (12,4)	0,5 (1,2)	-3,4 (-5,5; -1,2) 0,002	-0,3 (-0,6; -0,0)	
Rest der Welt	50	7,7 (16,2)	-2,2 (1,1)	47	8,2 (12,9)	-1,3 (1,3)	-0,9 (-3,4; 1,6) 0,482	-0,1 (-0,5; 0,3)	
Region II									0,222

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

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
West-Europa	78	2,1 (10,5)	-3,1 (1,0)	66	4,3 (13,2)	0,6 (1,3)	-3,7 (-5,9; -1,4) 0,002	-0,4 (-0,7; -0,0)	
Kanada	8	6,3 (12,4)	0,4 (2,4)	10	1,7 (5,3)	0,5 (2,4)	-0,2 (-6,5; 6,1) 0,955	-0,0 (-0,9; 0,9)	
Rest der Welt	50	7,7 (16,2)	-2,2 (1,1)	47	8,2 (12,9)	-1,2 (1,3)	-0,9 (-3,5; 1,6) 0,463	-0,1 (-0,5; 0,3)	
ECOG Performance Status									0,017**
0	98	3,2 (12,6)	-2,7 (1,0)	70	1,9 (6,0)	1,1 (1,2)	-3,8 (-5,9; -1,8) <0,001	-0,4 (-0,7; -0,1)	
1	38	7,5 (14,3)	-1,6 (1,3)	53	10,4 (17,1)	-1,8 (1,3)	0,3 (-2,4; 3,0) 0,846	0,0 (-0,4; 0,4)	
Hirnmetastasen									0,859
ja	5	13,3 (21,7)	3,4 (2,7)	7	7,1 (13,1)	5,0 (3,1)	-1,7 (-9,4; 6,0) 0,667	-0,2 (-1,3; 0,9)	
nein	131	4,1 (12,8)	-2,9 (0,9)	116	5,5 (12,8)	-0,5 (1,1)	-2,4 (-4,1; -0,7) 0,005	-0,2 (-0,5; 0,0)	
Raucher									0,622
ja	70	3,1 (9,1)	-2,4 (1,2)	46	4,0 (9,4)	-0,4 (1,5)	-2,0 (-4,7; 0,6) 0,135	-0,2 (-0,6; 0,2)	
nein	65	5,9 (16,5)	-2,3 (1,1)	71	7,0 (14,8)	0,6 (1,3)	-2,9 (-5,1; -0,6) 0,013	-0,3 (-0,6; 0,1)	
Fehlende Patienten	1	0,0 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	0,0 (0,0)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,017**

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

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≤ ULN	88	2,7 (9,1)	-2,8 (1,0)	81	4,1 (11,6)	0,7 (1,1)	-3,5 (-5,4; -1,5) <0,001	-0,4 (-0,7; -0,1)	
> ULN	48	7,6 (18,2)	-2,3 (1,1)	42	8,3 (14,4)	-3,0 (1,5)	0,7 (-2,2; 3,6) 0,634	0,1 (-0,3; 0,5)	
Serumspiegel der LDH II									0,007**
≤ 2 * ULN	126	3,6 (12,4)	-2,9 (1,0)	115	4,3 (11,5)	0,0 (1,1)	-2,9 (-4,6; -1,2) 0,001	-0,3 (-0,5; -0,0)	
> 2 * ULN	10	15,0 (18,3)	4,7 (2,6)	8	22,9 (17,7)	-1,8 (2,6)	6,5 (-0,1; 13,1) 0,054	0,8 (-0,1; 1,7)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,761
neoadjuvant	1	0,0 (N.A.)	3,7 (7,9)	1	0,0 (N.A.)	1,1 (7,9)	2,6 (-19,9; 25,1) 0,818	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	0,7 (3,3)	10,3 (3,8)	23	2,2 (5,7)	11,1 (3,9)	-0,9 (-5,4; 3,7) 0,702	-0,0 (-0,6; 0,5)	
Fehlende Patienten	110	5,3 (14,4)	N.A. (N.A.)	99	6,4 (13,8)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,692
< 6 Monate	8	0,0 (0,0)	7,2 (3,8)	8	4,2 (7,7)	9,5 (4,8)	-2,3 (-10,6; 6,0) 0,581	-0,2 (-1,1; 0,7)	
≥ 6 Monate	18	0,9 (3,9)	9,7 (4,0)	16	1,0 (4,2)	10,1 (3,9)	-0,4 (-5,7; 5,0) 0,890	-0,0 (-0,7; 0,6)	
Fehlende Patienten	110	5,3 (14,4)	N.A. (N.A.)	99	6,4 (13,8)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,449
III	20	1,7 (7,5)	-3,9 (1,7)	12	13,9 (19,9)	0,2 (2,2)	-4,1 (-9,0; 0,8) 0,101	-0,5 (-1,2; 0,2)	

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IV	116	4,9 (13,9)	-2,5 (1,0)	111	4,7 (11,5)	-0,4 (1,1)	-2,1 (-3,9; -0,4) 0,019	-0,2 (-0,5; 0,1)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

- (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Altersgruppe II, ECOG Performance Status, Serumspiegel der LDH I und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach Region I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fanden sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab für einzelne Ausprägungen dieser Subgruppen. Die Analyse nach Hedges' g zeigte jedoch konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Ergebnisse (obere Grenze des 95 %-KI $> -0,2$) für alle Subgruppen außer für die Patienten ≥ 75 Jahre.

Für die Patientengruppe ≥ 75 Jahre zeigte sich ein klinisch relevanter Vorteil für Nivolumab gegenüber DTIC [Hedges' g (95 %-KI) = -1,4 (-2,1; -0,7)]. Aufgrund der kleinen Patientenzahl in der Subgruppe im Vergleich zur Gesamtpopulation wird jedoch das Ergebnis als nicht aussagekräftig bewertet.

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

Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	136	17,6 (23,5)	-1,1 (2,5)	123	23,6 (29,6)	-1,6 (4,6)	0,4 (-9,1; 9,9) 0,927	0,0 (-0,2; 0,3)	
PD-L1 Status									0,049**
positiv	50	11,3 (17,6)	-1,7 (2,9)	45	27,4 (33,0)	-4,6 (3,3)	2,9 (-3,8; 9,6) 0,397	0,1 (-0,3; 0,5)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	21,3 (25,8)	-0,9 (2,6)	78	21,4 (27,4)	4,6 (2,7)	-5,5 (-10,6; -0,3) 0,037	-0,2 (-0,5; 0,1)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,280
M0 / M1a / M1b	56	14,0 (23,3)	2,1 (3,0)	48	25,7 (30,7)	1,7 (3,2)	0,3 (-6,3; 6,9) 0,922	0,0 (-0,4; 0,4)	
M1c	80	20,2 (23,5)	-3,8 (2,6)	75	22,2 (28,9)	0,5 (2,8)	-4,3 (-9,5; 1,0) 0,111	-0,2 (-0,5; 0,1)	
Altersgruppe I									0,348
< 65 Jahre	69	20,0 (25,7)	-1,2 (2,9)	57	24,0 (28,5)	-0,8 (3,0)	-0,5 (-6,4; 5,4) 0,874	-0,0 (-0,4; 0,3)	
≥ 65 Jahre	67	15,2 (21,1)	-2,2 (2,7)	66	23,2 (30,6)	2,2 (3,0)	-4,4 (-10,2; 1,4) 0,138	-0,2 (-0,5; 0,1)	
Altersgruppe II									0,442
< 65 Jahre	69	20,0 (25,7)	-1,6 (2,8)	57	24,0 (28,5)	-1,0 (3,0)	-0,5 (-6,4; 5,3) 0,854	-0,0 (-0,4; 0,3)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	11,3 (18,6)	-3,3 (2,9)	42	24,2 (31,7)	-1,1 (3,4)	-2,2 (-9,1; 4,7) 0,533	-0,1 (-0,5; 0,3)	

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

EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	26,5 (24,3)	-0,3 (4,3)	24	21,5 (29,3)	8,1 (4,2)	-8,4 (-18,9; 2,2) 0,119	-0,4 (-1,0; 0,2)	
Geschlecht									0,006**
männlich	84	16,9 (22,5)	-3,6 (2,5)	67	19,7 (28,4)	3,5 (2,9)	-7,1 (-12,5; -1,8) 0,009	-0,3 (-0,6; 0,0)	
weiblich	52	18,9 (25,4)	2,1 (3,0)	56	28,3 (30,5)	-2,3 (3,1)	4,4 (-2,0; 10,8) 0,178	0,2 (-0,2; 0,6)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	135	17,7 (23,6)	-1,7 (2,4)	122	23,6 (29,7)	0,9 (2,6)	-2,6 (-6,8; 1,6) 0,228	-0,1 (-0,3; 0,2)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	16,7 (N.A.)	-12,5 (15,7)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	16,7 (N.A.)	-6,4 (14,6)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,680
weiß	135	17,7 (23,6)	-1,7 (2,4)	122	23,6 (29,7)	0,9 (2,6)	-2,6 (-6,8; 1,6) 0,228	-0,1 (-0,3; 0,2)	
andere	1	16,7 (N.A.)	-6,4 (14,6)	1	16,7 (N.A.)	-12,5 (15,7)	6,2 (-35,2; 47,6) 0,770	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,686
West-Europa + Kanada	86	15,3 (22,9)	0,0 (2,6)	76	21,9 (30,3)	1,8 (2,8)	-1,8 (-7,1; 3,6) 0,517	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Rest der Welt	50	21,7 (24,3)	-3,5 (3,0)	47	26,2 (28,4)	-0,0 (3,3)	-3,5 (-10,1; 3,1) 0,299	-0,2 (-0,6; 0,2)	
Region II									0,907

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

EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
West-Europa	78	14,7 (21,5)	-0,3 (2,7)	66	23,2 (31,6)	1,3 (3,0)	-1,6 (-7,2; 4,1) 0,580	-0,1 (-0,4; 0,3)	
Kanada	8	20,8 (35,4)	2,6 (6,2)	10	13,3 (18,9)	4,6 (5,8)	-2,0 (-17,8; 13,7) 0,799	-0,1 (-1,0; 0,8)	
Rest der Welt	50	21,7 (24,3)	-3,5 (3,0)	47	26,2 (28,4)	0,0 (3,3)	-3,5 (-10,1; 3,1) 0,295	-0,2 (-0,6; 0,2)	
ECOG Performance Status									0,032**
0	98	13,9 (18,5)	-1,8 (2,5)	70	15,5 (24,1)	-2,6 (2,9)	0,8 (-4,3; 5,9) 0,761	0,0 (-0,3; 0,3)	
1	38	27,2 (31,6)	-3,9 (3,3)	53	34,3 (32,8)	4,7 (3,1)	-8,5 (-15,5; -1,6) 0,016	-0,4 (-0,8; 0,0)	
Hirnmetastasen									0,427
ja	5	6,7 (9,1)	1,1 (7,5)	7	4,8 (12,6)	-4,2 (7,1)	5,2 (-14,2; 24,7) 0,597	0,3 (-0,8; 1,3)	
nein	131	18,1 (23,8)	-1,7 (2,4)	116	24,7 (29,9)	1,0 (2,6)	-2,8 (-7,1; 1,5) 0,199	-0,1 (-0,3; 0,1)	
Raucher									0,629
ja	70	20,5 (25,9)	-1,3 (3,0)	46	15,9 (24,3)	0,4 (3,5)	-1,7 (-8,0; 4,6) 0,597	-0,1 (-0,4; 0,3)	
nein	65	14,9 (20,6)	-0,1 (2,8)	71	28,6 (31,9)	3,7 (3,0)	-3,8 (-9,4; 1,9) 0,189	-0,2 (-0,5; 0,2)	
Fehlende Patienten	1	0,0 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	22,2 (29,2)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,254

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

EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≤ ULN	88	12,5 (19,0)	-1,6 (2,6)	81	20,6 (25,7)	-0,9 (2,7)	-0,7 (-5,8; 4,4) 0,790	-0,0 (-0,3; 0,3)	
> ULN	48	27,1 (28,1)	-0,8 (3,0)	42	29,4 (35,5)	5,0 (3,5)	-5,7 (-12,9; 1,4) 0,114	-0,3 (-0,7; 0,2)	
Serumspiegel der LDH II									0,395
≤ 2 * ULN	126	15,1 (20,8)	-1,8 (2,4)	115	22,0 (28,6)	1,0 (2,6)	-2,7 (-7,0; 1,6) 0,216	-0,1 (-0,4; 0,2)	
> 2 * ULN	10	50,0 (32,4)	3,8 (6,3)	8	45,8 (36,5)	-0,9 (6,5)	4,6 (-11,8; 21,1) 0,579	0,2 (-0,7; 1,1)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,259
neoadjuvant	1	33,3 (N.A.)	-23,0 (20,1)	1	16,7 (N.A.)	5,7 (20,0)	-28,7 (-84,9; 27,4) 0,312	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	16,0 (20,7)	11,0 (10,5)	23	26,1 (29,7)	7,0 (10,2)	4,0 (-7,6; 15,6) 0,494	0,1 (-0,5; 0,6)	
Fehlende Patienten	110	17,9 (24,3)	N.A. (N.A.)	99	23,1 (29,8)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,475
< 6 Monate	8	25,0 (28,2)	4,0 (10,9)	8	22,9 (21,7)	8,2 (11,1)	-4,2 (-23,8; 15,3) 0,667	-0,1 (-1,1; 0,8)	
≥ 6 Monate	18	13,0 (15,7)	6,7 (10,7)	16	27,1 (32,7)	2,4 (10,5)	4,2 (-9,9; 18,4) 0,555	0,1 (-0,6; 0,8)	
Fehlende Patienten	110	17,9 (24,3)	N.A. (N.A.)	99	23,1 (29,8)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,890
III	20	20,0 (28,9)	-5,6 (4,4)	12	26,4 (35,9)	-4,1 (5,3)	-1,5 (-13,6; 10,7) 0,813	-0,1 (-0,8; 0,6)	

EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IV	116	17,2 (22,6)	-1,4 (2,4)	111	23,3 (29,0)	1,0 (2,6)	-2,4 (-6,8; 2,0) 0,293	-0,1 (-0,3; 0,2)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1 Status, Geschlecht und ECOG Performance Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Es fanden sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab für einzelne Ausprägungen dieser Subgruppen. Die Analyse nach Hedges' g zeigte jedoch konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Ergebnisse (obere Grenze des 95 %-KI $> -0,2$).

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

Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	136	13,2 (21,2)	0,5 (2,1)	123	14,1 (24,1)	7,4 (3,6)	-6,9 (-14,2; 0,4) 0,066	-0,2 (-0,5; 0,0)	
PD-L1 Status									0,623
positiv	50	13,3 (22,3)	-1,4 (2,6)	45	16,3 (25,2)	2,7 (3,0)	-4,1 (-10,3; 2,2) 0,205	-0,2 (-0,6; 0,2)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	13,2 (20,6)	2,7 (2,2)	78	12,8 (23,6)	8,7 (2,5)	-6,0 (-10,9; -1,1) 0,016	-0,3 (-0,6; 0,0)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,494
M0 / M1a / M1b	56	11,3 (17,1)	0,6 (2,6)	48	13,9 (25,6)	7,5 (2,9)	-6,9 (-13,1; -0,8) 0,028	-0,3 (-0,7; 0,0)	
M1c	80	14,6 (23,6)	0,5 (2,2)	75	14,2 (23,4)	4,7 (2,6)	-4,2 (-9,2; 0,8) 0,097	-0,2 (-0,5; 0,1)	
Altersgruppe I									0,286
< 65 Jahre	69	11,1 (17,8)	0,3 (2,5)	57	9,9 (18,9)	3,5 (2,7)	-3,3 (-8,8; 2,2) 0,244	-0,2 (-0,5; 0,2)	
≥ 65 Jahre	67	15,4 (24,2)	0,7 (2,3)	66	17,7 (27,6)	8,1 (2,7)	-7,4 (-12,9; -1,9) 0,008	-0,4 (-0,7; -0,0)	
Altersgruppe II									0,343
< 65 Jahre	69	11,1 (17,8)	0,1 (2,5)	57	9,9 (18,9)	3,4 (2,7)	-3,3 (-8,8; 2,2) 0,239	-0,2 (-0,5; 0,2)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	15,3 (24,5)	0,5 (2,5)	42	13,5 (23,4)	5,9 (3,1)	-5,4 (-11,8; 1,0) 0,100	-0,3 (-0,7; 0,1)	

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

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	15,7 (23,9)	0,5 (3,8)	24	25,0 (33,0)	12,2 (4,0)	-11,7 (-21,7; -1,8) 0,021	-0,6 (-1,3; -0,0)	
Geschlecht									0,041**
männlich	84	12,3 (19,9)	-1,5 (2,1)	67	11,4 (19,7)	7,2 (2,6)	-8,6 (-13,7; -3,6) <0,001	-0,4 (-0,7; -0,1)	
weiblich	52	14,7 (23,3)	3,9 (2,7)	56	17,3 (28,4)	4,5 (2,7)	-0,6 (-6,5; 5,4) 0,847	-0,0 (-0,4; 0,3)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	135	13,3 (21,2)	0,5 (2,1)	122	13,9 (24,2)	5,9 (2,2)	-5,4 (-9,4; -1,4) 0,008	-0,2 (-0,5; 0,0)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	33,3 (N.A.)	-4,3 (15,2)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	0,0 (N.A.)	-1,7 (13,4)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,690
weiß	135	13,3 (21,2)	0,5 (2,1)	122	13,9 (24,2)	5,9 (2,2)	-5,4 (-9,4; -1,4) 0,008	-0,2 (-0,5; 0,0)	
andere	1	0,0 (N.A.)	-1,7 (13,4)	1	33,3 (N.A.)	-4,3 (15,2)	2,6 (-36,7; 41,9) 0,896	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,063*
West-Europa + Kanada	86	12,4 (19,8)	1,8 (2,3)	76	14,0 (23,3)	4,1 (2,5)	-2,3 (-7,3; 2,7) 0,364	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Rest der Welt	50	14,7 (23,5)	-1,0 (2,5)	47	14,2 (25,8)	8,7 (2,9)	-9,7 (-15,7; -3,6) 0,002	-0,5 (-0,9; -0,1)	
Region II									0,087*

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

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
West-Europa	78	11,1 (17,5)	1,2 (2,3)	66	15,7 (24,3)	4,3 (2,7)	-3,2 (-8,5; 2,2) 0,243	-0,1 (-0,5; 0,2)	
Kanada	8	25,0 (34,5)	9,2 (5,7)	10	3,3 (10,5)	3,4 (5,5)	5,8 (-9,0; 20,6) 0,442	0,3 (-0,6; 1,2)	
Rest der Welt	50	14,7 (23,5)	-0,8 (2,5)	47	14,2 (25,8)	8,9 (3,0)	-9,7 (-15,8; -3,6) 0,002	-0,5 (-0,9; -0,1)	
ECOG Performance Status									0,209
0	98	9,2 (15,0)	1,0 (2,2)	70	8,1 (16,5)	4,5 (2,6)	-3,5 (-8,3; 1,4) 0,162	-0,2 (-0,5; 0,1)	
1	38	23,7 (29,9)	-1,1 (2,9)	53	22,0 (29,9)	7,5 (2,8)	-8,6 (-15,0; -2,1) 0,010	-0,4 (-0,9; -0,0)	
Hirnmetastasen									0,790
ja	5	26,7 (27,9)	0,8 (6,6)	7	33,3 (27,2)	3,7 (6,9)	-2,9 (-21,0; 15,2) 0,754	-0,2 (-1,2; 0,9)	
nein	131	12,7 (20,9)	0,6 (2,1)	116	12,9 (23,6)	6,0 (2,3)	-5,4 (-9,4; -1,4) 0,009	-0,2 (-0,5; 0,0)	
Raucher									0,366
ja	70	14,8 (19,4)	1,7 (2,7)	46	10,1 (19,7)	9,5 (3,3)	-7,8 (-13,9; -1,7) 0,012	-0,3 (-0,7; 0,0)	
nein	65	11,8 (23,1)	1,9 (2,5)	71	17,4 (26,9)	6,0 (2,7)	-4,1 (-9,4; 1,2) 0,126	-0,2 (-0,5; 0,1)	
Fehlende Patienten	1	0,0 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	5,6 (13,6)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,456

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

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≤ ULN	88	10,6 (17,9)	0,8 (2,3)	81	13,6 (22,2)	5,2 (2,4)	-4,5 (-9,2; 0,3) 0,067	-0,2 (-0,5; 0,1)	
> ULN	48	18,1 (25,7)	-0,3 (2,6)	42	15,1 (27,7)	7,3 (3,2)	-7,6 (-14,4; -0,8) 0,029	-0,4 (-0,8; 0,0)	
Serumspiegel der LDH II									0,881
≤ 2 * ULN	126	12,2 (20,5)	0,1 (2,1)	115	14,8 (24,7)	5,5 (2,3)	-5,4 (-9,5; -1,3) 0,010	-0,2 (-0,5; 0,0)	
> 2 * ULN	10	26,7 (26,3)	3,6 (5,8)	8	4,2 (11,8)	10,2 (5,9)	-6,6 (-22,1; 8,9) 0,401	-0,4 (-1,2; 0,5)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,711
neoadjuvant	1	33,3 (N.A.)	-16,5 (18,8)	1	0,0 (N.A.)	-5,4 (18,5)	-11,2 (-65,1; 42,8) 0,682	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	8,0 (17,4)	6,1 (7,9)	23	7,2 (14,1)	7,1 (7,9)	-1,0 (-11,6; 9,6) 0,852	-0,0 (-0,6; 0,5)	
Fehlende Patienten	110	14,2 (21,9)	N.A. (N.A.)	99	15,8 (25,8)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,687
< 6 Monate	8	8,3 (15,4)	0,4 (8,0)	8	4,2 (11,8)	5,3 (9,5)	-4,9 (-23,1; 13,3) 0,596	-0,2 (-1,1; 0,7)	
≥ 6 Monate	18	9,3 (19,2)	4,1 (8,2)	16	8,3 (14,9)	4,7 (8,2)	-0,7 (-12,9; 11,6) 0,916	-0,0 (-0,7; 0,6)	
Fehlende Patienten	110	14,2 (21,9)	N.A. (N.A.)	99	15,8 (25,8)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,381
III	20	11,7 (19,6)	-1,4 (3,9)	12	11,1 (29,6)	8,7 (5,0)	-10,1 (-21,6; 1,4) 0,085	-0,6 (-1,3; 0,2)	

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IV	116	13,5 (21,5)	0,7 (2,1)	111	14,4 (23,6)	5,4 (2,3)	-4,7 (-8,9; -0,5) 0,027	-0,2 (-0,5; 0,1)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

- (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30

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

Für die Subgruppenanalysen nach Region I und Region II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fanden sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab für einzelne Ausprägungen dieser Subgruppen. Die Analyse nach Hedges' g zeigte jedoch konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Ergebnisse (obere Grenze des 95 %-KI $> -0,2$).

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

Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	136	20,8 (26,0)	-7,2 (2,2)	123	25,7 (29,2)	-4,6 (4,0)	-2,6 (-10,7; 5,5) 0,533	-0,1 (-0,3; 0,2)	
PD-L1 Status									0,115*
positiv	50	19,3 (27,0)	-10,2 (2,6)	45	25,9 (30,9)	-6,4 (3,0)	-3,8 (-9,9; 2,2) 0,214	-0,2 (-0,6; 0,2)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	21,7 (25,4)	-4,4 (2,3)	78	25,6 (28,4)	-6,6 (2,5)	2,2 (-2,5; 6,9) 0,362	0,1 (-0,2; 0,4)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,225
M0 / M1a / M1b	56	25,6 (28,4)	-8,2 (2,7)	48	26,4 (31,5)	-5,3 (2,9)	-2,9 (-8,8; 3,1) 0,345	-0,1 (-0,5; 0,2)	
M1c	80	17,5 (23,7)	-6,5 (2,3)	75	25,3 (27,9)	-8,3 (2,6)	1,8 (-3,0; 6,6) 0,465	0,1 (-0,2; 0,4)	
Altersgruppe I									0,107*
< 65 Jahre	69	20,3 (25,1)	-5,0 (2,5)	57	28,1 (28,0)	-8,0 (2,7)	3,0 (-2,3; 8,3) 0,272	0,1 (-0,2; 0,5)	
≥ 65 Jahre	67	21,4 (27,0)	-8,9 (2,3)	66	23,7 (30,2)	-5,8 (2,7)	-3,1 (-8,4; 2,2) 0,249	-0,1 (-0,5; 0,2)	
Altersgruppe II									0,020**
< 65 Jahre	69	20,3 (25,1)	-5,4 (2,5)	57	28,1 (28,0)	-8,3 (2,7)	2,9 (-2,3; 8,2) 0,276	0,1 (-0,2; 0,5)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	17,3 (21,5)	-8,9 (2,5)	42	25,4 (31,1)	-9,8 (3,1)	1,0 (-5,2; 7,2) 0,753	0,1 (-0,4; 0,5)	

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

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	33,3 (37,3)	-10,5 (3,7)	24	20,8 (29,2)	2,0 (3,9)	-12,5 (-22,0; -2,9) 0,011	-0,7 (-1,3; -0,1)	
Geschlecht									0,036**
männlich	84	18,3 (25,0)	-8,8 (2,2)	67	22,4 (24,9)	-5,4 (2,7)	-3,4 (-8,3; 1,5) 0,175	-0,2 (-0,5; 0,2)	
weiblich	52	25,0 (27,1)	-4,0 (2,7)	56	29,8 (33,4)	-8,6 (2,8)	4,6 (-1,2; 10,4) 0,117	0,2 (-0,1; 0,6)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	135	21,0 (26,0)	-7,1 (2,1)	122	25,4 (29,1)	-6,8 (2,3)	-0,4 (-4,2; 3,5) 0,850	-0,0 (-0,3; 0,2)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	66,7 (N.A.)	-34,8 (14,0)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	0,0 (N.A.)	-13,8 (12,4)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,251
weiß	135	21,0 (26,0)	-7,1 (2,1)	122	25,4 (29,1)	-6,8 (2,3)	-0,4 (-4,2; 3,5) 0,850	-0,0 (-0,3; 0,2)	
andere	1	0,0 (N.A.)	-13,8 (12,4)	1	66,7 (N.A.)	-34,8 (14,0)	21,0 (-15,3; 57,2) 0,256	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,705
West-Europa + Kanada	86	19,8 (27,2)	-7,7 (2,3)	76	23,7 (29,2)	-8,3 (2,6)	0,5 (-4,3; 5,4) 0,826	0,0 (-0,3; 0,3)	
Rest der Welt	50	22,7 (23,8)	-6,4 (2,6)	47	29,1 (29,2)	-5,5 (3,0)	-0,9 (-6,8; 5,0) 0,763	-0,0 (-0,4; 0,3)	
Region II									0,479

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

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
West-Europa	78	20,1 (27,6)	-8,7 (2,4)	66	23,7 (30,8)	-8,6 (2,7)	-0,1 (-5,2; 5,1) 0,981	-0,0 (-0,3; 0,3)	
Kanada	8	16,7 (25,2)	2,9 (5,5)	10	23,3 (16,1)	-5,6 (5,4)	8,5 (-5,8; 22,7) 0,244	0,5 (-0,4; 1,4)	
Rest der Welt	50	22,7 (23,8)	-6,3 (2,6)	47	29,1 (29,2)	-5,3 (3,0)	-1,0 (-6,9; 4,9) 0,740	-0,1 (-0,4; 0,3)	
ECOG Performance Status									0,008**
0	98	17,7 (22,6)	-4,5 (2,2)	70	23,3 (26,8)	-8,1 (2,7)	3,6 (-1,0; 8,3) 0,124	0,2 (-0,1; 0,5)	
1	38	28,9 (32,1)	-12,1 (2,9)	53	28,9 (32,1)	-5,4 (2,8)	-6,8 (-13,0; -0,6) 0,032	-0,3 (-0,8; 0,1)	
Hirnmetastasen									0,336
ja	5	26,7 (27,9)	-7,0 (6,5)	7	14,3 (17,8)	-15,4 (6,8)	8,4 (-9,3; 26,1) 0,350	0,5 (-0,6; 1,5)	
nein	131	20,6 (26,0)	-7,0 (2,2)	116	26,4 (29,7)	-6,5 (2,3)	-0,4 (-4,3; 3,5) 0,829	-0,0 (-0,3; 0,2)	
Raucher									0,012**
ja	70	21,0 (24,2)	-6,7 (2,7)	46	26,1 (28,9)	-0,7 (3,3)	-6,0 (-11,8; -0,2) 0,044	-0,3 (-0,6; 0,1)	
nein	65	21,0 (28,0)	-4,7 (2,5)	71	26,8 (30,1)	-8,4 (2,7)	3,7 (-1,4; 8,8) 0,150	0,2 (-0,2; 0,5)	
Fehlende Patienten	1	0,0 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	11,1 (17,2)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,966

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

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≤ ULN	88	18,6 (23,1)	-7,2 (2,3)	81	22,6 (26,8)	-7,3 (2,5)	0,1 (-4,5; 4,7) 0,982	0,0 (-0,3; 0,3)	
> ULN	48	25,0 (30,4)	-5,9 (2,6)	42	31,7 (32,9)	-6,1 (3,3)	0,2 (-6,4; 6,8) 0,947	0,0 (-0,4; 0,4)	
Serumspiegel der LDH II									0,199*
≤ 2 * ULN	126	19,8 (25,4)	-8,1 (2,1)	115	24,1 (28,1)	-7,5 (2,3)	-0,6 (-4,4; 3,3) 0,770	-0,0 (-0,3; 0,2)	
> 2 * ULN	10	33,3 (31,4)	12,8 (5,6)	8	50,0 (35,6)	3,4 (5,8)	9,4 (-5,3; 24,2) 0,210	0,5 (-0,4; 1,4)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,218
neoadjuvant	1	0,0 (N.A.)	-1,1 (15,1)	1	33,3 (N.A.)	-28,1 (15,4)	27,1 (-15,8; 70,0) 0,213	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	13,3 (19,2)	-11,1 (8,0)	23	26,1 (30,1)	-11,3 (7,7)	0,2 (-9,5; 10,0) 0,961	0,0 (-0,6; 0,6)	
Fehlende Patienten	110	22,7 (27,1)	N.A. (N.A.)	99	25,6 (29,3)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,327
< 6 Monate	8	16,7 (25,2)	-14,6 (8,0)	8	29,2 (21,4)	-9,1 (8,9)	-5,5 (-22,0; 11,0) 0,509	-0,2 (-1,1; 0,7)	
≥ 6 Monate	18	11,1 (16,2)	-11,0 (8,1)	16	25,0 (33,3)	-14,6 (7,7)	3,6 (-7,7; 15,0) 0,527	0,1 (-0,6; 0,8)	
Fehlende Patienten	110	22,7 (27,1)	N.A. (N.A.)	99	25,6 (29,3)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,507
III	20	15,0 (22,9)	-11,3 (3,9)	12	22,2 (32,8)	-7,8 (4,9)	-3,5 (-14,5; 7,6) 0,538	-0,2 (-0,9; 0,5)	

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
IV	116	21,8 (26,4)	-6,7 (2,1)	111	26,1 (28,9)	-7,2 (2,4)	0,5 (-3,6; 4,5) 0,823	0,0 (-0,2; 0,3)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

- (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe II, Geschlecht, ECOG Performance Status und Raucher ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

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

Es fanden sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab für einzelne Ausprägungen dieser Subgruppen. Die Analyse nach Hedges' g zeigte jedoch konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Ergebnisse (obere Grenze des 95 %-KI $> -0,2$).

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

Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	136	12,7 (25,4)	-3,6 (2,0)	123	16,0 (26,1)	1,7 (3,5)	-5,2 (-12,2; 1,8) 0,145	-0,2 (-0,4; 0,1)	
PD-L1 Status									0,947
positiv	50	10,0 (23,6)	-4,5 (2,4)	45	17,0 (28,1)	-0,8 (2,8)	-3,7 (-9,5; 2,1) 0,214	-0,2 (-0,6; 0,2)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	14,3 (26,3)	-2,4 (2,1)	78	15,4 (25,0)	1,5 (2,4)	-3,9 (-8,4; 0,6) 0,089	-0,2 (-0,5; 0,1)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,923
M0 / M1a / M1b	56	9,5 (21,8)	-5,9 (2,5)	48	17,4 (24,8)	-2,3 (2,7)	-3,6 (-9,2; 2,1) 0,217	-0,2 (-0,6; 0,2)	
M1c	80	15,0 (27,5)	-2,1 (2,1)	75	15,1 (27,0)	1,8 (2,5)	-3,9 (-8,5; 0,7) 0,093	-0,2 (-0,5; 0,1)	
Altersgruppe I									0,355
< 65 Jahre	69	9,2 (18,9)	-3,3 (2,3)	57	13,5 (20,8)	-1,1 (2,6)	-2,2 (-7,2; 2,9) 0,394	-0,1 (-0,5; 0,2)	
≥ 65 Jahre	67	16,4 (30,4)	-3,6 (2,2)	66	18,2 (29,9)	1,9 (2,6)	-5,5 (-10,6; -0,4) 0,034	-0,3 (-0,6; 0,1)	
Altersgruppe II									0,009**
< 65 Jahre	69	9,2 (18,9)	-3,7 (2,3)	57	13,5 (20,8)	-1,5 (2,5)	-2,2 (-7,2; 2,7) 0,382	-0,1 (-0,5; 0,2)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	10,7 (23,8)	-2,7 (2,3)	42	19,0 (29,6)	-1,8 (2,9)	-0,9 (-6,7; 5,0) 0,771	-0,0 (-0,5; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	33,3 (40,8)	-8,5 (3,6)	24	16,7 (31,1)	8,5 (3,8)	-17,0 (-26,2; -7,8) <0,001	-1,0 (-1,6; -0,3)	
Geschlecht									0,266
männlich	84	9,1 (21,6)	-5,4 (2,0)	67	10,4 (18,5)	0,1 (2,5)	-5,5 (-10,2; -0,8) 0,022	-0,3 (-0,6; 0,0)	
weiblich	52	18,6 (29,8)	-0,9 (2,5)	56	22,6 (31,9)	0,6 (2,6)	-1,5 (-7,0; 4,0) 0,600	-0,1 (-0,5; 0,3)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	135	12,8 (25,4)	-3,6 (2,0)	122	15,8 (26,1)	0,5 (2,2)	-4,1 (-7,8; -0,5) 0,027	-0,2 (-0,4; 0,1)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	33,3 (N.A.)	-25,3 (13,6)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	0,0 (N.A.)	-8,7 (11,7)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,246
weiß	135	12,8 (25,4)	-3,6 (2,0)	122	15,8 (26,1)	0,5 (2,2)	-4,1 (-7,8; -0,5) 0,027	-0,2 (-0,4; 0,1)	
andere	1	0,0 (N.A.)	-8,7 (11,7)	1	33,3 (N.A.)	-25,3 (13,6)	16,6 (-18,2; 51,4) 0,349	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,794
West-Europa + Kanada	86	10,5 (23,6)	-3,5 (2,2)	76	12,3 (23,6)	-0,1 (2,5)	-3,4 (-8,1; 1,3) 0,152	-0,2 (-0,5; 0,1)	
Rest der Welt	50	16,7 (28,0)	-3,4 (2,4)	47	22,0 (28,9)	1,0 (2,8)	-4,4 (-10,0; 1,2) 0,124	-0,2 (-0,6; 0,2)	
Region II									0,889

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

EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
West-Europa	78	9,0 (21,3)	-4,0 (2,2)	66	13,1 (24,7)	-1,1 (2,6)	-2,9 (-7,9; 2,1) 0,250	-0,1 (-0,5; 0,2)	
Kanada	8	25,0 (38,8)	0,2 (5,2)	10	6,7 (14,1)	5,6 (5,2)	-5,4 (-19,2; 8,3) 0,439	-0,3 (-1,2; 0,6)	
Rest der Welt	50	16,7 (28,0)	-3,4 (2,4)	47	22,0 (28,9)	1,0 (2,8)	-4,5 (-10,1; 1,2) 0,119	-0,2 (-0,6; 0,2)	
ECOG Performance Status									0,060*
0	98	8,2 (20,9)	-2,4 (2,0)	70	6,7 (14,6)	-1,1 (2,5)	-1,3 (-5,8; 3,2) 0,574	-0,1 (-0,4; 0,2)	
1	38	24,6 (31,7)	-6,2 (2,7)	53	28,3 (32,3)	2,1 (2,7)	-8,3 (-14,2; -2,4) 0,006	-0,4 (-0,9; -0,0)	
Hirnmetastasen									0,425
ja	5	46,7 (50,6)	9,4 (6,0)	7	28,6 (48,8)	6,7 (6,5)	2,8 (-13,9; 19,4) 0,744	0,2 (-0,9; 1,2)	
nein	131	11,5 (23,3)	-4,2 (2,0)	116	15,2 (24,2)	-0,0 (2,2)	-4,1 (-7,8; -0,5) 0,027	-0,2 (-0,4; 0,1)	
Raucher									0,521
ja	70	12,4 (22,1)	-4,1 (2,5)	46	12,3 (21,5)	-1,4 (3,1)	-2,7 (-8,3; 2,9) 0,346	-0,1 (-0,5; 0,2)	
nein	65	13,3 (28,7)	-1,7 (2,3)	71	19,2 (29,1)	3,3 (2,6)	-5,1 (-9,9; -0,2) 0,040	-0,2 (-0,6; 0,1)	
Fehlende Patienten	1	0,0 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	5,6 (13,6)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,437

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

EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≤ ULN	88	10,6 (24,5)	-3,6 (2,2)	81	11,9 (21,9)	-0,8 (2,3)	-2,8 (-7,2; 1,6) 0,215	-0,1 (-0,4; 0,2)	
> ULN	48	16,7 (26,6)	-1,9 (2,5)	42	23,8 (31,5)	3,9 (3,1)	-5,8 (-12,1; 0,5) 0,073	-0,3 (-0,7; 0,1)	
Serumspiegel der LDH II									0,207
≤ 2 * ULN	126	12,4 (25,6)	-4,1 (2,0)	115	13,6 (23,7)	0,1 (2,2)	-4,2 (-8,0; -0,5) 0,027	-0,2 (-0,4; 0,1)	
> 2 * ULN	10	16,7 (23,6)	12,0 (5,4)	8	50,0 (35,6)	6,7 (5,5)	5,3 (-8,9; 19,4) 0,466	0,3 (-0,6; 1,2)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,752
neoadjuvant	1	0,0 (N.A.)	3,6 (17,3)	1	0,0 (N.A.)	-7,1 (17,9)	10,8 (-39,7; 61,2) 0,672	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	8,0 (17,4)	14,1 (7,6)	23	11,6 (19,1)	11,5 (7,8)	2,6 (-7,4; 12,7) 0,604	0,1 (-0,5; 0,6)	
Fehlende Patienten	110	13,9 (26,9)	N.A. (N.A.)	99	17,2 (27,5)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,050**
< 6 Monate	8	8,3 (23,6)	6,9 (7,3)	8	12,5 (24,8)	18,0 (8,7)	-11,1 (-27,5; 5,3) 0,182	-0,5 (-1,4; 0,5)	
≥ 6 Monate	18	7,4 (14,3)	11,7 (7,5)	16	10,4 (16,0)	4,1 (7,6)	7,6 (-3,5; 18,7) 0,175	0,2 (-0,4; 0,9)	
Fehlende Patienten	110	13,9 (26,9)	N.A. (N.A.)	99	17,2 (27,5)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,151*
III	20	10,0 (19,0)	-8,6 (3,6)	12	30,6 (30,0)	2,4 (4,7)	-11,0 (-21,6; -0,4) 0,041	-0,7 (-1,4; 0,1)	

EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IV	116	13,2 (26,3)	-3,1 (2,0)	111	14,4 (25,3)	-0,2 (2,2)	-2,9 (-6,7; 0,9) 0,139	-0,1 (-0,4; 0,1)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

- (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe II und Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach ECOG Performance Status und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fanden sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab für einzelne Ausprägungen dieser Subgruppen. Die Analyse nach Hedges' g zeigte jedoch konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Ergebnisse (obere Grenze des 95 %-KI $> -0,2$) für alle Subgruppen außer für die Patienten ≥ 75 Jahre.

Für die Patientengruppe ≥ 75 Jahre zeigte sich ein klinisch relevanter Vorteil für Nivolumab gegenüber DTIC [Hedges' g (95 %-KI) = -1,0 (-1,6; -0,3)]. Aufgrund der kleinen Patientenzahl in der Subgruppe im Vergleich zur Gesamtpopulation wird jedoch das Ergebnis als nicht aussagekräftig bewertet.

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

Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	136	11,3 (21,2)	0,1 (2,1)	123	15,2 (26,7)	1,8 (3,9)	-1,7 (-9,7; 6,4) 0,682	-0,0 (-0,3; 0,2)	
PD-L1 Status									0,332
positiv	50	8,7 (18,8)	-0,9 (2,6)	45	16,3 (24,2)	3,6 (2,9)	-4,6 (-10,4; 1,3) 0,126	-0,2 (-0,6; 0,2)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	12,8 (22,4)	0,5 (2,3)	78	14,5 (28,2)	1,4 (2,5)	-1,0 (-5,5; 3,5) 0,673	-0,0 (-0,3; 0,3)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,567
M0 / M1a / M1b	56	8,3 (18,3)	-0,9 (2,6)	48	15,3 (24,8)	2,7 (2,8)	-3,6 (-9,4; 2,2) 0,222	-0,2 (-0,6; 0,2)	
M1c	80	13,3 (22,9)	0,4 (2,3)	75	15,1 (28,1)	1,8 (2,6)	-1,5 (-6,1; 3,2) 0,537	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Altersgruppe I									0,107*
< 65 Jahre	69	6,8 (15,7)	0,1 (2,5)	57	11,7 (20,4)	-0,5 (2,7)	0,6 (-4,5; 5,7) 0,813	0,0 (-0,3; 0,4)	
≥ 65 Jahre	67	15,9 (24,9)	-0,2 (2,3)	66	18,2 (31,0)	5,0 (2,7)	-5,2 (-10,3; -0,2) 0,043	-0,3 (-0,6; 0,1)	
Altersgruppe II									0,271
< 65 Jahre	69	6,8 (15,7)	0,1 (2,5)	57	11,7 (20,4)	-0,5 (2,7)	0,6 (-4,5; 5,7) 0,816	0,0 (-0,3; 0,4)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	10,0 (16,8)	-0,2 (2,5)	42	20,6 (31,2)	4,7 (3,1)	-4,9 (-10,9; 1,2) 0,117	-0,3 (-0,7; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	33,3 (35,4)	-0,5 (3,8)	24	13,9 (31,0)	5,6 (3,8)	-6,1 (-15,7; 3,4) 0,207	-0,3 (-1,0; 0,3)	
Geschlecht									0,647
männlich	84	7,9 (18,4)	-1,6 (2,2)	67	12,9 (25,9)	-0,0 (2,6)	-1,6 (-6,3; 3,2) 0,512	-0,1 (-0,4; 0,2)	
weiblich	52	16,7 (24,3)	1,2 (2,7)	56	17,9 (27,7)	4,5 (2,7)	-3,3 (-8,9; 2,3) 0,250	-0,2 (-0,5; 0,2)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	135	11,4 (21,2)	-0,5 (2,1)	122	15,3 (26,8)	2,0 (2,3)	-2,5 (-6,1; 1,2) 0,186	-0,1 (-0,3; 0,1)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	0,0 (N.A.)	4,4 (13,3)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	0,0 (N.A.)	24,8 (11,8)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,193*
weiß	135	11,4 (21,2)	-0,5 (2,1)	122	15,3 (26,8)	2,0 (2,3)	-2,5 (-6,1; 1,2) 0,186	-0,1 (-0,3; 0,1)	
andere	1	0,0 (N.A.)	24,8 (11,8)	1	0,0 (N.A.)	4,4 (13,3)	20,4 (-13,8; 54,7) 0,242	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,096*
West-Europa + Kanada	86	8,5 (20,6)	-0,9 (2,3)	76	15,4 (29,5)	3,9 (2,5)	-4,8 (-9,4; -0,1) 0,046	-0,2 (-0,5; 0,1)	
Rest der Welt	50	16,0 (21,5)	1,2 (2,6)	47	14,9 (21,8)	-0,3 (2,9)	1,4 (-4,2; 7,1) 0,622	0,1 (-0,3; 0,5)	
Region II									0,176*

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

EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
West-Europa	78	9,0 (21,3)	-1,4 (2,4)	66	15,7 (31,1)	4,0 (2,7)	-5,4 (-10,3; -0,5) 0,032	-0,3 (-0,6; 0,1)	
Kanada	8	4,2 (11,8)	5,1 (5,3)	10	13,3 (17,2)	3,6 (5,2)	1,5 (-12,3; 15,2) 0,834	0,1 (-0,8; 1,0)	
Rest der Welt	50	16,0 (21,5)	1,3 (2,6)	47	14,9 (21,8)	-0,1 (2,9)	1,4 (-4,3; 7,0) 0,641	0,1 (-0,3; 0,5)	
ECOG Performance Status									0,785
0	98	8,2 (19,2)	-1,6 (2,2)	70	9,5 (24,8)	0,3 (2,6)	-1,9 (-6,4; 2,6) 0,401	-0,1 (-0,4; 0,2)	
1	38	19,3 (24,1)	1,2 (2,9)	53	22,6 (27,6)	4,2 (2,8)	-3,0 (-9,0; 3,1) 0,338	-0,2 (-0,6; 0,3)	
Hirnmetastasen									0,006**
ja	5	40,0 (27,9)	19,9 (6,2)	7	14,3 (17,8)	-1,2 (6,6)	21,1 (4,0; 38,2) 0,015	1,2 (0,0; 2,4)	
nein	131	10,2 (20,2)	-0,9 (2,0)	116	15,2 (27,2)	2,3 (2,2)	-3,2 (-6,9; 0,6) 0,095	-0,1 (-0,4; 0,1)	
Raucher									0,757
ja	70	9,0 (19,6)	2,3 (2,7)	46	12,3 (24,7)	5,6 (3,2)	-3,3 (-8,9; 2,4) 0,253	-0,1 (-0,5; 0,2)	
nein	65	13,8 (22,7)	0,7 (2,5)	71	16,9 (28,1)	2,8 (2,7)	-2,1 (-7,0; 2,8) 0,396	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Fehlende Patienten	1	0,0 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	16,7 (27,9)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,118*

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

EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≤ ULN	88	10,6 (20,6)	0,1 (2,3)	81	10,3 (20,8)	0,6 (2,4)	-0,5 (-4,8; 3,9) 0,836	-0,0 (-0,3; 0,3)	
> ULN	48	12,5 (22,4)	0,2 (2,6)	42	24,6 (33,8)	6,8 (3,2)	-6,6 (-12,9; -0,2) 0,042	-0,3 (-0,7; 0,1)	
Serumspiegel der LDH II									0,254
≤ 2 * ULN	126	10,8 (21,0)	0,3 (2,1)	115	13,6 (25,7)	2,0 (2,3)	-1,7 (-5,4; 2,1) 0,390	-0,1 (-0,3; 0,2)	
> 2 * ULN	10	16,7 (23,6)	-6,7 (5,6)	8	37,5 (33,0)	3,7 (5,7)	-10,4 (-25,0; 4,1) 0,160	-0,6 (-1,5; 0,3)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,863
neoadjuvant	1	0,0 (N.A.)	-14,9 (14,4)	1	0,0 (N.A.)	-12,7 (14,5)	-2,2 (-43,1; 38,7) 0,915	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	5,3 (15,8)	-5,1 (6,8)	23	13,0 (26,1)	0,7 (6,8)	-5,8 (-14,2; 2,6) 0,173	-0,2 (-0,7; 0,4)	
Fehlende Patienten	110	12,7 (22,1)	N.A. (N.A.)	99	15,8 (27,1)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,924
< 6 Monate	8	0,0 (0,0)	-8,3 (6,8)	8	8,3 (23,6)	-2,7 (8,0)	-5,5 (-20,1; 9,0) 0,453	-0,2 (-1,2; 0,7)	
≥ 6 Monate	18	7,4 (18,3)	-7,4 (7,1)	16	14,6 (27,1)	-1,1 (6,9)	-6,3 (-16,1; 3,4) 0,199	-0,2 (-0,9; 0,4)	
Fehlende Patienten	110	12,7 (22,1)	N.A. (N.A.)	99	15,8 (27,1)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,835
III	20	3,3 (10,3)	-1,3 (3,8)	12	25,0 (40,5)	2,0 (4,8)	-3,3 (-14,1; 7,4) 0,542	-0,2 (-0,9; 0,5)	

EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IV	116	12,6 (22,3)	0,1 (2,1)	111	14,1 (24,8)	2,2 (2,3)	-2,1 (-6,0; 1,7) 0,277	-0,1 (-0,3; 0,2)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

- (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30

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

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Rasse II, Region I, Region II und Serumspiegel der LDH I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fanden sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab für einzelne Ausprägungen dieser Subgruppen. Die Analyse nach Hedges' g zeigte jedoch konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Ergebnisse (obere Grenze des 95 %-KI $> -0,2$).

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

Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	136	6,1 (13,6)	-0,5 (1,6)	123	6,2 (16,2)	-0,2 (2,9)	-0,3 (-6,4; 5,7) 0,918	-0,0 (-0,3; 0,2)	
PD-L1 Status									0,787
positiv	50	6,0 (14,6)	-0,0 (1,8)	45	5,9 (17,8)	0,4 (2,1)	-0,5 (-4,5; 3,6) 0,823	-0,0 (-0,4; 0,4)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	6,2 (13,0)	-0,5 (1,6)	78	6,4 (15,2)	-0,7 (1,8)	0,2 (-2,9; 3,3) 0,886	0,0 (-0,3; 0,3)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,956
M0 / M1a / M1b	56	3,6 (10,4)	-0,3 (1,9)	48	9,7 (21,7)	-0,2 (2,0)	-0,1 (-4,1; 3,9) 0,957	-0,0 (-0,4; 0,4)	
M1c	80	7,9 (15,2)	-0,1 (1,6)	75	4,0 (10,9)	-0,2 (1,8)	0,0 (-3,1; 3,2) 0,983	0,0 (-0,3; 0,3)	
Altersgruppe I									0,626
< 65 Jahre	69	8,7 (15,8)	0,0 (1,8)	57	8,2 (15,8)	0,7 (1,9)	-0,6 (-4,1; 2,9) 0,726	-0,0 (-0,4; 0,3)	
≥ 65 Jahre	67	3,5 (10,3)	-0,4 (1,7)	66	4,5 (16,4)	-1,0 (1,9)	0,6 (-2,9; 4,1) 0,739	0,0 (-0,3; 0,4)	
Altersgruppe II									0,612
< 65 Jahre	69	8,7 (15,8)	0,1 (1,8)	57	8,2 (15,8)	0,7 (1,9)	-0,6 (-4,1; 2,9) 0,731	-0,0 (-0,4; 0,3)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	4,0 (10,9)	-0,5 (1,8)	42	2,4 (8,7)	-0,1 (2,1)	-0,4 (-4,5; 3,7) 0,850	-0,0 (-0,4; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	2,0 (8,1)	0,3 (2,5)	24	8,3 (24,6)	-2,6 (2,7)	3,0 (-3,5; 9,4) 0,366	0,2 (-0,4; 0,9)	
Geschlecht									0,011**
männlich	84	7,1 (14,7)	-1,0 (1,6)	67	7,5 (17,2)	1,8 (1,8)	-2,7 (-6,0; 0,5) 0,093	-0,2 (-0,5; 0,1)	
weiblich	52	4,5 (11,5)	1,5 (1,9)	56	4,8 (14,8)	-2,2 (1,9)	3,7 (-0,1; 7,5) 0,058	0,3 (-0,1; 0,6)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	135	6,2 (13,6)	-0,2 (1,5)	122	6,0 (16,0)	-0,2 (1,6)	-0,0 (-2,5; 2,5) 0,996	-0,0 (-0,2; 0,2)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	33,3 (N.A.)	1,2 (9,1)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	0,0 (N.A.)	0,9 (8,2)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,980
weiß	135	6,2 (13,6)	-0,2 (1,5)	122	6,0 (16,0)	-0,2 (1,6)	-0,0 (-2,5; 2,5) 0,996	-0,0 (-0,2; 0,2)	
andere	1	0,0 (N.A.)	0,9 (8,2)	1	33,3 (N.A.)	1,2 (9,1)	-0,3 (-23,9; 23,3) 0,979	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,966
West-Europa + Kanada	86	6,6 (14,3)	-1,5 (1,6)	76	5,3 (16,4)	-1,5 (1,8)	-0,1 (-3,3; 3,1) 0,966	-0,0 (-0,3; 0,3)	
Rest der Welt	50	5,3 (12,3)	1,1 (1,8)	47	7,8 (15,9)	1,1 (2,0)	0,0 (-3,9; 4,0) 0,984	0,0 (-0,4; 0,4)	
Region II									0,893

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

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
West-Europa	78	7,3 (14,9)	-2,1 (1,7)	66	5,6 (17,1)	-1,9 (1,9)	-0,2 (-3,6; 3,2) 0,911	-0,0 (-0,3; 0,3)	
Kanada	8	0,0 (0,0)	3,3 (3,7)	10	3,3 (10,5)	1,1 (3,6)	2,2 (-7,3; 11,7) 0,645	0,2 (-0,7; 1,1)	
Rest der Welt	50	5,3 (12,3)	1,2 (1,8)	47	7,8 (15,9)	1,2 (2,1)	0,0 (-3,9; 4,0) 0,988	0,0 (-0,4; 0,4)	
ECOG Performance Status									0,377
0	98	7,1 (14,6)	-1,4 (1,6)	70	5,7 (13,9)	-0,5 (1,8)	-0,8 (-3,9; 2,3) 0,598	-0,1 (-0,4; 0,3)	
1	38	3,5 (10,4)	1,5 (2,0)	53	6,9 (18,9)	0,0 (1,9)	1,5 (-2,7; 5,7) 0,483	0,1 (-0,3; 0,5)	
Hirnmetastasen									0,634
ja	5	0,0 (0,0)	-2,6 (4,4)	7	0,0 (0,0)	-5,3 (4,5)	2,7 (-9,0; 14,5) 0,647	0,2 (-0,8; 1,3)	
nein	131	6,4 (13,8)	-0,0 (1,5)	116	6,6 (16,6)	0,1 (1,6)	-0,2 (-2,7; 2,4) 0,899	-0,0 (-0,3; 0,2)	
Raucher									0,903
ja	70	7,6 (15,2)	1,9 (1,9)	46	6,5 (18,1)	2,6 (2,2)	-0,7 (-4,5; 3,1) 0,725	-0,0 (-0,4; 0,3)	
nein	65	4,6 (11,6)	-1,8 (1,7)	71	6,6 (15,6)	-1,4 (1,9)	-0,4 (-3,7; 3,0) 0,825	-0,0 (-0,4; 0,3)	
Fehlende Patienten	1	0,0 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	0,0 (0,0)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,070*

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

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≤ ULN	88	6,1 (13,9)	-0,9 (1,7)	81	7,4 (18,3)	0,5 (1,7)	-1,4 (-4,5; 1,6) 0,358	-0,1 (-0,4; 0,2)	
> ULN	48	6,3 (13,1)	1,4 (1,9)	42	4,0 (10,9)	-2,1 (2,2)	3,5 (-0,9; 7,8) 0,120	0,3 (-0,2; 0,7)	
Serumspiegel der LDH II									0,019**
≤ 2 * ULN	126	5,8 (13,4)	-1,1 (1,5)	115	6,4 (16,5)	-0,2 (1,6)	-0,8 (-3,4; 1,7) 0,527	-0,0 (-0,3; 0,2)	
> 2 * ULN	10	10,0 (16,1)	15,9 (3,8)	8	4,2 (11,8)	4,3 (3,8)	11,5 (1,6; 21,4) 0,023	0,9 (0,0; 1,9)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,825
neoadjuvant	1	33,3 (N.A.)	2,5 (7,9)	1	0,0 (N.A.)	7,1 (7,7)	-4,6 (-26,2; 17,0) 0,673	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	10,7 (18,6)	17,9 (4,5)	23	8,7 (18,0)	20,1 (4,3)	-2,2 (-6,8; 2,5) 0,355	-0,1 (-0,7; 0,5)	
Fehlende Patienten	110	4,8 (11,8)	N.A. (N.A.)	99	5,7 (15,8)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,399
< 6 Monate	8	4,2 (11,8)	10,6 (4,5)	8	16,7 (25,2)	15,7 (5,0)	-5,1 (-13,5; 3,3) 0,229	-0,4 (-1,3; 0,6)	
≥ 6 Monate	18	14,8 (20,5)	17,6 (4,6)	16	4,2 (11,4)	18,5 (4,3)	-0,9 (-6,4; 4,5) 0,731	-0,0 (-0,7; 0,6)	
Fehlende Patienten	110	4,8 (11,8)	N.A. (N.A.)	99	5,7 (15,8)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,870
III	20	3,3 (10,3)	-2,3 (2,6)	12	2,8 (9,6)	-2,9 (3,3)	0,6 (-6,7; 7,9) 0,871	0,1 (-0,6; 0,7)	

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IV	116	6,6 (14,1)	-0,0 (1,5)	111	6,6 (16,7)	0,0 (1,7)	-0,0 (-2,7; 2,6) 0,978	-0,0 (-0,3; 0,3)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

- (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach Serumspiegel der LDH I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fand sich für die sehr kleine Gruppe der Patienten mit Serumspiegel der LDH $> 2 * ULN$ ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab. Die Analyse nach Hedges' g zeigte jedoch konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevantes Ergebnis

(untere Grenze des 95 %-KI < 0,2). Für alle anderen Subgruppen zeigte sich weder ein statistisch signifikantes noch ein klinisch relevantes Ergebnis.

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

Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	136	14,7 (23,6)	0,3 (2,2)	123	14,9 (26,4)	0,8 (4,2)	-0,5 (-9,2; 8,2) 0,913	-0,0 (-0,3; 0,2)	
PD-L1 Status									0,369
positiv	50	14,0 (23,4)	-2,5 (2,5)	45	14,8 (27,1)	-3,7 (2,8)	1,2 (-4,2; 6,6) 0,666	0,1 (-0,3; 0,5)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	15,1 (23,8)	3,0 (2,2)	78	15,0 (26,1)	4,9 (2,3)	-1,9 (-6,0; 2,3) 0,374	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,501
M0 / M1a / M1b	56	14,9 (24,6)	0,2 (2,6)	48	13,2 (26,4)	2,4 (2,7)	-2,2 (-7,5; 3,1) 0,418	-0,1 (-0,5; 0,3)	
M1c	80	14,6 (23,0)	-0,0 (2,3)	75	16,0 (26,5)	-0,1 (2,4)	0,1 (-4,1; 4,4) 0,957	0,0 (-0,3; 0,3)	
Altersgruppe I									0,949
< 65 Jahre	69	17,4 (26,0)	2,2 (2,4)	57	22,2 (27,7)	2,9 (2,6)	-0,8 (-5,5; 3,9) 0,747	-0,0 (-0,4; 0,3)	
≥ 65 Jahre	67	11,9 (20,7)	-1,4 (2,3)	66	8,6 (23,6)	-0,9 (2,5)	-0,6 (-5,2; 4,1) 0,814	-0,0 (-0,4; 0,3)	
Altersgruppe II									0,628
< 65 Jahre	69	17,4 (26,0)	1,9 (2,5)	57	22,2 (27,7)	2,7 (2,6)	-0,8 (-5,5; 3,9) 0,734	-0,0 (-0,4; 0,3)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	12,7 (22,2)	-1,8 (2,5)	42	11,1 (28,2)	-2,9 (2,8)	1,0 (-4,5; 6,5) 0,711	0,1 (-0,3; 0,5)	

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

EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	9,8 (15,7)	-1,0 (3,5)	24	4,2 (11,3)	2,9 (3,5)	-3,8 (-12,3; 4,6) 0,375	-0,2 (-0,8; 0,4)	
Geschlecht									0,847
männlich	84	13,9 (22,7)	-0,2 (2,2)	67	11,9 (22,2)	0,3 (2,5)	-0,5 (-4,8; 3,9) 0,828	-0,0 (-0,3; 0,3)	
weiblich	52	16,0 (25,1)	0,3 (2,6)	56	18,5 (30,4)	1,4 (2,6)	-1,1 (-6,3; 4,0) 0,665	-0,1 (-0,4; 0,3)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	135	14,8 (23,6)	0,2 (2,1)	122	15,0 (26,5)	0,8 (2,2)	-0,6 (-4,0; 2,8) 0,729	-0,0 (-0,3; 0,2)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	0,0 (N.A.)	10,6 (12,3)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	0,0 (N.A.)	-0,6 (11,5)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,525
weiß	135	14,8 (23,6)	0,2 (2,1)	122	15,0 (26,5)	0,8 (2,2)	-0,6 (-4,0; 2,8) 0,729	-0,0 (-0,3; 0,2)	
andere	1	0,0 (N.A.)	-0,6 (11,5)	1	0,0 (N.A.)	10,6 (12,3)	-11,2 (-43,6; 21,2) 0,499	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,104*
West-Europa + Kanada	86	10,9 (20,1)	-1,3 (2,3)	76	9,6 (22,3)	-2,7 (2,4)	1,4 (-2,8; 5,7) 0,503	0,1 (-0,2; 0,4)	
Rest der Welt	50	21,3 (27,6)	1,1 (2,5)	47	23,4 (30,2)	5,2 (2,8)	-4,1 (-9,4; 1,1) 0,124	-0,2 (-0,6; 0,2)	
Region II									0,060*

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

EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
West-Europa	78	9,4 (19,3)	-1,2 (2,3)	66	9,1 (22,3)	-3,9 (2,5)	2,8 (-1,7; 7,2) 0,225	0,1 (-0,2; 0,5)	
Kanada	8	25,0 (23,6)	-4,4 (5,0)	10	13,3 (23,3)	4,3 (4,7)	-8,7 (-21,3; 3,9) 0,174	-0,6 (-1,5; 0,3)	
Rest der Welt	50	21,3 (27,6)	1,0 (2,5)	47	23,4 (30,2)	5,1 (2,8)	-4,2 (-9,4; 1,1) 0,121	-0,2 (-0,6; 0,2)	
ECOG Performance Status									0,119*
0	98	11,6 (20,9)	2,1 (2,2)	70	10,0 (19,1)	1,0 (2,5)	1,1 (-2,9; 5,2) 0,585	0,1 (-0,3; 0,4)	
1	38	22,8 (28,1)	-3,2 (2,8)	53	21,4 (32,7)	1,1 (2,6)	-4,3 (-9,9; 1,3) 0,129	-0,2 (-0,6; 0,2)	
Hirnmetastasen									0,941
ja	5	20,0 (18,3)	4,1 (6,1)	7	23,8 (41,8)	5,4 (5,8)	-1,3 (-17,0; 14,4) 0,872	-0,1 (-1,1; 1,0)	
nein	131	14,5 (23,8)	-0,1 (2,1)	116	14,4 (25,3)	0,6 (2,2)	-0,7 (-4,1; 2,7) 0,692	-0,0 (-0,3; 0,2)	
Raucher									0,097*
ja	70	16,7 (24,6)	2,3 (2,6)	46	12,3 (25,7)	6,7 (2,9)	-4,4 (-9,5; 0,6) 0,086	-0,2 (-0,6; 0,2)	
nein	65	12,8 (22,6)	-0,1 (2,4)	71	17,8 (27,5)	-1,4 (2,5)	1,2 (-3,2; 5,7) 0,588	0,1 (-0,3; 0,4)	
Fehlende Patienten	1	0,0 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	0,0 (0,0)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,992

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

EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≤ ULN	88	13,3 (21,8)	0,7 (2,3)	81	13,2 (24,5)	1,4 (2,3)	-0,8 (-4,8; 3,3) 0,716	-0,0 (-0,3; 0,3)	
> ULN	48	17,4 (26,6)	-1,3 (2,6)	42	18,3 (29,6)	-0,6 (2,9)	-0,7 (-6,5; 5,0) 0,807	-0,0 (-0,4; 0,4)	
Serumspiegel der LDH II									0,459
≤ 2 * ULN	126	13,8 (22,4)	0,5 (2,1)	115	12,8 (24,0)	1,0 (2,2)	-0,4 (-3,9; 3,0) 0,798	-0,0 (-0,3; 0,2)	
> 2 * ULN	10	26,7 (34,4)	-7,4 (5,1)	8	45,8 (39,6)	-1,8 (5,4)	-5,7 (-19,1; 7,7) 0,406	-0,3 (-1,2; 0,5)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,006**
neoadjuvant	1	33,3 (N.A.)	48,5 (14,3)	1	0,0 (N.A.)	-11,0 (14,4)	59,5 (18,5; 100,4) 0,005	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	17,3 (23,8)	-2,6 (7,7)	23	20,3 (28,0)	-3,0 (7,3)	0,4 (-8,0; 8,8) 0,925	0,0 (-0,5; 0,6)	
Fehlende Patienten	110	13,9 (23,6)	N.A. (N.A.)	99	13,8 (26,1)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,360
< 6 Monate	8	16,7 (25,2)	1,2 (8,3)	8	29,2 (33,0)	3,7 (9,2)	-2,5 (-19,0; 14,0) 0,762	-0,1 (-1,0; 0,8)	
≥ 6 Monate	18	18,5 (23,5)	2,4 (8,5)	16	14,6 (24,2)	-4,1 (8,1)	6,5 (-4,8; 17,8) 0,259	0,2 (-0,5; 0,8)	
Fehlende Patienten	110	13,9 (23,6)	N.A. (N.A.)	99	13,8 (26,1)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,196*
III	20	16,7 (25,4)	-1,6 (3,6)	12	27,8 (37,2)	-7,0 (4,4)	5,4 (-4,3; 15,1) 0,275	0,3 (-0,4; 1,0)	

EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
IV	116	14,4 (23,4)	0,3 (2,1)	111	13,5 (24,8)	1,6 (2,2)	-1,3 (-4,8; 2,1) 0,451	-0,1 (-0,3; 0,2)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalyse nach Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Region I, Region II, ECOG Performance Status, Raucher und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Gruppe der Patienten mit vorheriger neoadjuvanter Therapie zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab. Da in jeder Behandlungsgruppe aber nur 1 Patient in dieser Ausprägung eingeschlossen war, ließ sich die Standardabweichung und damit Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz nicht schätzen, und das Ergebnis ist als nicht aussagekräftig einzuschätzen.

Für alle anderen dieser Subgruppen zeigten sich weder statistisch signifikante noch klinisch relevante Ergebnisse.

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

Die Ableitung des Zusatznutzens folgt daher aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	136	69,2 (20,1)	1,8 (1,8)	123	67,2 (24,8)	0,9 (3,4)	0,9 (-6,0; 7,8) 0,797	0,0 (-0,2; 0,3)	
PD-L1 Status									0,094*
positiv	50	70,7 (18,0)	4,4 (2,1)	45	65,2 (27,6)	0,3 (2,4)	4,1 (-0,6; 8,9) 0,086	0,3 (-0,1; 0,7)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	68,4 (21,3)	-0,2 (1,9)	78	68,4 (23,2)	0,7 (2,0)	-0,9 (-4,5; 2,8) 0,638	-0,1 (-0,4; 0,3)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,933
M0 / M1a / M1b	56	72,6 (19,8)	1,7 (2,1)	48	69,1 (21,8)	0,6 (2,3)	1,1 (-3,5; 5,8) 0,634	0,1 (-0,3; 0,5)	
M1c	80	66,9 (20,1)	2,0 (1,9)	75	66,0 (26,7)	1,1 (2,1)	0,9 (-2,9; 4,6) 0,645	0,1 (-0,3; 0,4)	
Altersgruppe I									0,043**
< 65 Jahre	69	69,4 (19,3)	0,6 (2,0)	57	65,8 (25,5)	2,6 (2,2)	-2,0 (-6,2; 2,1) 0,339	-0,1 (-0,5; 0,2)	
≥ 65 Jahre	67	69,0 (21,0)	3,0 (1,9)	66	68,4 (24,4)	-0,9 (2,2)	4,0 (-0,1; 8,1) 0,058	0,2 (-0,1; 0,6)	
Altersgruppe II									0,147*
< 65 Jahre	69	69,4 (19,3)	0,7 (2,0)	57	65,8 (25,5)	2,7 (2,2)	-1,9 (-6,1; 2,2) 0,355	-0,1 (-0,5; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 65 - < 75 Jahre	50	72,3 (18,7)	4,0 (2,0)	42	72,8 (21,3)	0,9 (2,4)	3,2 (-1,7; 8,0) 0,201	0,2 (-0,2; 0,6)	
≥ 75 Jahre	17	59,3 (24,8)	0,4 (3,0)	24	60,8 (27,9)	-4,6 (3,1)	5,0 (-2,5; 12,5) 0,187	0,4 (-0,3; 1,0)	
Geschlecht									0,074*
männlich	84	71,0 (20,0)	4,4 (1,8)	67	68,9 (24,2)	1,2 (2,1)	3,2 (-0,6; 7,0) 0,100	0,2 (-0,1; 0,5)	
weiblich	52	66,3 (20,1)	-1,5 (2,2)	56	65,2 (25,7)	0,6 (2,2)	-2,1 (-6,7; 2,4) 0,351	-0,1 (-0,5; 0,2)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	135	69,3 (20,2)	2,1 (1,7)	122	67,3 (24,9)	0,7 (1,9)	1,4 (-1,6; 4,3) 0,361	0,1 (-0,2; 0,3)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	58,3 (N.A.)	25,2 (10,8)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	66,7 (N.A.)	-0,7 (9,8)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,057*
weiß	135	69,3 (20,2)	2,1 (1,7)	122	67,3 (24,9)	0,7 (1,9)	1,4 (-1,6; 4,3) 0,361	0,1 (-0,2; 0,3)	
andere	1	66,7 (N.A.)	-0,7 (9,8)	1	58,3 (N.A.)	25,2 (10,8)	-26,0 (-54,0; 2,0) 0,069	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,045**
West-Europa + Kanada	86	71,5 (19,6)	0,7 (1,9)	76	68,5 (26,1)	2,1 (2,1)	-1,4 (-5,2; 2,3) 0,459	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Rest der Welt	50	65,3 (20,5)	3,4 (2,1)	47	65,1 (22,7)	-1,2 (2,4)	4,6 (-0,0; 9,2) 0,050	0,3 (-0,1; 0,7)	

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

EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Region II									0,133*
West-Europa	78	72,0 (19,2)	0,5 (1,9)	66	66,2 (26,7)	2,2 (2,2)	-1,6 (-5,6; 2,4) 0,422	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Kanada	8	66,7 (24,0)	2,9 (4,3)	10	84,2 (14,4)	2,1 (4,2)	0,8 (-10,4; 11,9) 0,895	0,1 (-0,8; 0,9)	
Rest der Welt	50	65,3 (20,5)	3,4 (2,1)	47	65,1 (22,7)	-1,2 (2,4)	4,6 (-0,0; 9,2) 0,052	0,3 (-0,1; 0,7)	
ECOG Performance Status									0,088*
0	98	73,1 (18,2)	2,0 (1,8)	70	74,4 (20,4)	2,9 (2,1)	-0,9 (-4,5; 2,8) 0,640	-0,0 (-0,4; 0,3)	
1	38	59,2 (21,4)	3,0 (2,4)	53	57,7 (27,0)	-1,4 (2,3)	4,4 (-0,5; 9,3) 0,079	0,3 (-0,1; 0,7)	
Hirnmetastasen									0,786
ja	5	55,0 (24,0)	0,8 (5,2)	7	64,3 (26,7)	1,7 (5,2)	-0,9 (-14,8; 13,0) 0,899	-0,1 (-1,1; 1,0)	
nein	131	69,8 (19,8)	1,9 (1,8)	116	67,4 (24,8)	0,8 (1,9)	1,1 (-2,0; 4,1) 0,492	0,1 (-0,2; 0,3)	
Raucher									0,921
ja	70	70,0 (19,8)	2,1 (2,2)	46	73,2 (21,9)	0,4 (2,6)	1,6 (-2,9; 6,2) 0,481	0,1 (-0,3; 0,5)	
nein	65	68,2 (20,6)	0,8 (2,0)	71	62,2 (26,1)	-0,5 (2,2)	1,3 (-2,7; 5,3) 0,512	0,1 (-0,3; 0,4)	
Fehlende Patienten	1	83,3 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	80,6 (16,4)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,782

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

EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≤ ULN	88	73,0 (19,9)	1,8 (1,9)	81	71,2 (20,2)	1,2 (2,0)	0,5 (-3,1; 4,1) 0,783	0,0 (-0,3; 0,3)	
> ULN	48	62,3 (18,7)	1,3 (2,2)	42	59,5 (30,8)	-0,1 (2,6)	1,4 (-3,8; 6,6) 0,599	0,1 (-0,3; 0,5)	
Serumspiegel der LDH II									0,033**
≤ 2 * ULN	126	70,6 (19,5)	2,3 (1,8)	115	68,6 (23,9)	0,7 (1,9)	1,6 (-1,4; 4,7) 0,289	0,1 (-0,2; 0,3)	
> 2 * ULN	10	51,7 (20,3)	-11,6 (4,5)	8	47,9 (31,4)	0,0 (4,7)	-11,6 (-23,4; 0,2) 0,053	-0,8 (-1,7; 0,1)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,676
neoadjuvant	1	75,0 (N.A.)	5,2 (13,2)	1	83,3 (N.A.)	2,7 (13,5)	2,4 (-35,9; 40,7) 0,900	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	69,7 (22,4)	-7,6 (6,2)	23	68,5 (22,2)	-1,9 (6,1)	-5,7 (-13,5; 2,0) 0,143	-0,2 (-0,7; 0,4)	
Fehlende Patienten	110	69,1 (19,7)	N.A. (N.A.)	99	66,8 (25,6)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,423
< 6 Monate	8	72,9 (28,1)	0,5 (5,5)	8	68,8 (23,5)	2,8 (6,7)	-2,2 (-14,7; 10,3) 0,724	-0,1 (-1,0; 0,8)	
≥ 6 Monate	18	68,5 (19,5)	-10,8 (5,7)	16	69,3 (21,9)	-2,8 (5,7)	-8,0 (-16,3; 0,3) 0,059	-0,3 (-1,0; 0,3)	
Fehlende Patienten	110	69,1 (19,7)	N.A. (N.A.)	99	66,8 (25,6)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,978
III	20	69,2 (24,6)	3,8 (3,1)	12	63,2 (26,7)	2,7 (3,8)	1,0 (-7,6; 9,7) 0,815	0,1 (-0,6; 0,8)	

EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IV	116	69,3 (19,3)	1,7 (1,7)	111	67,6 (24,7)	0,8 (1,9)	0,9 (-2,2; 4,0) 0,570	0,0 (-0,2; 0,3)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Region I und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1 Status, Altersgruppe II, Geschlecht, Rasse II, Region II und ECOG Performance Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fanden sich weder statistisch signifikante Ergebnisse zu noch klinisch relevante Ergebnisse nach Hedges' g (obere Grenze des 95 %-KI $< 0,2$) für die einzelnen Ausprägungen dieser Subgruppen.

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

Die Ableitung des Zusatznutzens folgt daher aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	136	85,7 (16,6)	-4,4 (1,6)	123	79,9 (23,0)	-2,7 (2,6)	-1,7 (-7,1; 3,8) 0,550	-0,1 (-0,3; 0,2)	
PD-L1 Status									0,348
positiv	50	87,6 (15,1)	-2,0 (2,1)	45	79,7 (22,5)	-4,2 (2,3)	2,3 (-2,9; 7,4) 0,387	0,1 (-0,3; 0,5)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	84,6 (17,5)	-5,8 (1,8)	78	80,0 (23,5)	-5,0 (1,9)	-0,8 (-4,7; 3,2) 0,701	-0,0 (-0,4; 0,3)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,406
M0 / M1a / M1b	56	87,6 (13,7)	-4,7 (2,1)	48	79,2 (23,6)	-3,4 (2,3)	-1,3 (-6,4; 3,7) 0,610	-0,1 (-0,5; 0,3)	
M1c	80	84,3 (18,4)	-3,8 (1,8)	75	80,4 (22,8)	-5,1 (2,0)	1,4 (-2,7; 5,4) 0,502	0,1 (-0,2; 0,4)	
Altersgruppe I									0,026**
< 65 Jahre	69	88,8 (15,2)	-6,2 (2,0)	57	80,9 (23,4)	-2,9 (2,1)	-3,3 (-7,8; 1,2) 0,152	-0,2 (-0,6; 0,1)	
≥ 65 Jahre	67	82,5 (17,5)	-2,0 (1,9)	66	79,0 (22,9)	-5,8 (2,1)	3,8 (-0,6; 8,2) 0,091	0,2 (-0,1; 0,6)	
Altersgruppe II									0,102*
< 65 Jahre	69	88,8 (15,2)	-6,1 (2,0)	57	80,9 (23,4)	-2,9 (2,1)	-3,2 (-7,7; 1,3) 0,165	-0,2 (-0,5; 0,2)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	84,1 (17,1)	-0,6 (2,0)	42	82,5 (20,8)	-4,8 (2,4)	4,1 (-1,1; 9,4) 0,120	0,3 (-0,1; 0,7)	

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

EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	77,6 (18,2)	-6,2 (3,2)	24	72,8 (25,4)	-8,1 (3,1)	1,9 (-6,1; 9,9) 0,644	0,1 (-0,5; 0,7)	
Geschlecht									0,658
männlich	84	88,3 (16,6)	-4,2 (1,7)	67	83,5 (23,5)	-5,1 (2,0)	0,9 (-3,2; 5,1) 0,658	0,1 (-0,3; 0,4)	
weiblich	52	81,5 (16,0)	-4,2 (2,2)	56	75,6 (22,0)	-3,7 (2,2)	-0,5 (-5,4; 4,4) 0,841	-0,0 (-0,4; 0,3)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	135	85,8 (16,6)	-4,0 (1,6)	122	79,8 (23,1)	-4,5 (1,7)	0,5 (-2,8; 3,7) 0,775	0,0 (-0,2; 0,3)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	86,7 (N.A.)	10,6 (12,5)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	73,3 (N.A.)	3,6 (11,5)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,662
weiß	135	85,8 (16,6)	-4,0 (1,6)	122	79,8 (23,1)	-4,5 (1,7)	0,5 (-2,8; 3,7) 0,775	0,0 (-0,2; 0,3)	
andere	1	73,3 (N.A.)	3,6 (11,5)	1	86,7 (N.A.)	10,6 (12,5)	-6,9 (-39,9; 26,0) 0,680	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,538
West-Europa + Kanada	86	88,2 (15,0)	-4,1 (1,8)	76	82,4 (21,1)	-3,7 (2,0)	-0,5 (-4,5; 3,6) 0,828	-0,0 (-0,3; 0,3)	
Rest der Welt	50	81,3 (18,5)	-3,9 (2,1)	47	75,9 (25,6)	-5,4 (2,4)	1,6 (-3,5; 6,6) 0,544	0,1 (-0,3; 0,5)	
Region II									0,404

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

EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
West-Europa	78	88,8 (13,7)	-4,1 (1,9)	66	81,1 (22,0)	-4,7 (2,1)	0,6 (-3,8; 4,9) 0,797	0,0 (-0,3; 0,4)	
Kanada	8	82,5 (24,7)	-5,3 (4,6)	10	90,7 (11,4)	2,1 (4,3)	-7,3 (-19,3; 4,6) 0,229	-0,5 (-1,4; 0,4)	
Rest der Welt	50	81,3 (18,5)	-4,0 (2,1)	47	75,9 (25,6)	-5,5 (2,4)	1,5 (-3,5; 6,6) 0,548	0,1 (-0,3; 0,5)	
ECOG Performance Status									0,007**
0	98	90,9 (12,0)	-4,9 (1,7)	70	89,6 (15,2)	-2,1 (2,0)	-2,8 (-6,7; 1,1) 0,157	-0,2 (-0,5; 0,1)	
1	38	72,3 (19,4)	-1,0 (2,4)	53	67,0 (25,4)	-7,2 (2,3)	6,2 (0,9; 11,5) 0,021	0,4 (-0,0; 0,8)	
Hirnmetastasen									0,948
ja	5	66,7 (23,6)	-3,8 (5,6)	7	81,9 (21,0)	-3,7 (5,3)	-0,1 (-14,9; 14,6) 0,986	-0,0 (-1,1; 1,1)	
nein	131	86,4 (16,0)	-4,1 (1,6)	116	79,8 (23,2)	-4,4 (1,8)	0,4 (-2,9; 3,7) 0,828	0,0 (-0,2; 0,3)	
Raucher									0,544
ja	70	86,0 (16,3)	-4,8 (2,1)	46	83,8 (19,0)	-4,0 (2,5)	-0,8 (-5,6; 4,1) 0,760	-0,0 (-0,4; 0,3)	
nein	65	85,2 (17,2)	-5,0 (1,9)	71	76,4 (25,3)	-6,2 (2,1)	1,2 (-3,1; 5,6) 0,577	0,1 (-0,3; 0,4)	
Fehlende Patienten	1	93,3 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	91,1 (15,6)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,257

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

EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≤ ULN	88	89,3 (13,3)	-3,2 (1,8)	81	84,3 (20,3)	-2,3 (1,9)	-0,9 (-4,8; 3,0) 0,649	-0,1 (-0,4; 0,2)	
> ULN	48	79,0 (19,9)	-6,7 (2,1)	42	71,4 (25,7)	-9,6 (2,5)	2,9 (-2,5; 8,3) 0,291	0,2 (-0,2; 0,6)	
Serumspiegel der LDH II									0,205
≤ 2 * ULN	126	87,1 (15,4)	-3,2 (1,6)	115	81,0 (22,4)	-4,0 (1,7)	0,8 (-2,4; 4,1) 0,617	0,0 (-0,2; 0,3)	
> 2 * ULN	10	67,3 (21,4)	-18,7 (4,5)	8	64,2 (28,3)	-11,4 (4,8)	-7,3 (-19,4; 4,8) 0,237	-0,5 (-1,4; 0,4)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,748
neoadjuvant	1	93,3 (N.A.)	7,1 (14,9)	1	100,0 (N.A.)	2,7 (15,6)	4,4 (-40,5; 49,2) 0,848	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	85,3 (16,1)	0,6 (6,1)	23	79,4 (22,5)	3,7 (6,1)	-3,1 (-11,8; 5,7) 0,489	-0,1 (-0,7; 0,5)	
Fehlende Patienten	110	85,7 (16,9)	N.A. (N.A.)	99	79,8 (23,3)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,597
< 6 Monate	8	80,8 (16,9)	1,4 (6,3)	8	83,3 (26,9)	0,9 (6,8)	0,6 (-13,7; 14,8) 0,939	0,0 (-0,9; 1,0)	
≥ 6 Monate	18	87,8 (15,4)	1,9 (6,1)	16	78,8 (20,5)	5,8 (6,2)	-3,9 (-13,9; 6,1) 0,440	-0,2 (-0,8; 0,5)	
Fehlende Patienten	110	85,7 (16,9)	N.A. (N.A.)	99	79,8 (23,3)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,158*
III	20	87,3 (18,8)	-2,9 (3,2)	12	80,0 (18,2)	-9,6 (4,0)	6,7 (-2,6; 16,0) 0,159	0,5 (-0,2; 1,2)	

EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IV	116	85,4 (16,3)	-4,2 (1,6)	111	79,9 (23,6)	-3,8 (1,8)	-0,4 (-3,8; 3,0) 0,825	-0,0 (-0,3; 0,2)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I und ECOG Performance Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe II und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fanden sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab für einzelne Ausprägungen dieser Subgruppen. Die Analyse nach Hedges' g zeigte jedoch konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Ergebnisse (obere Grenze des 95 %-KI $< 0,2$).

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

Die Ableitung des Zusatznutzens folgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	136	83,2 (25,0)	-1,2 (2,3)	123	76,3 (30,9)	3,6 (3,9)	-4,8 (-12,9; 3,2) 0,241	-0,1 (-0,4; 0,1)	
PD-L1 Status									0,973
positiv	50	86,7 (21,3)	1,6 (2,8)	45	74,8 (33,3)	0,6 (3,3)	1,0 (-5,9; 8,0) 0,769	0,0 (-0,4; 0,4)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	81,2 (26,8)	-2,4 (2,5)	78	77,1 (29,7)	-3,6 (2,7)	1,2 (-4,2; 6,6) 0,665	0,1 (-0,3; 0,4)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,753
M0 / M1a / M1b	56	87,5 (21,6)	-1,2 (2,9)	48	77,4 (30,8)	-1,5 (3,2)	0,3 (-6,5; 7,1) 0,933	0,0 (-0,4; 0,4)	
M1c	80	80,2 (26,8)	0,0 (2,5)	75	75,6 (31,2)	-1,6 (2,8)	1,7 (-3,8; 7,2) 0,551	0,1 (-0,2; 0,4)	
Altersgruppe I									0,109*
< 65 Jahre	69	83,8 (23,9)	-2,9 (2,7)	57	78,4 (28,5)	-0,6 (3,0)	-2,3 (-8,4; 3,7) 0,453	-0,1 (-0,5; 0,2)	
≥ 65 Jahre	67	82,6 (26,2)	1,9 (2,5)	66	74,5 (33,0)	-2,6 (3,0)	4,5 (-1,5; 10,6) 0,138	0,2 (-0,1; 0,5)	
Altersgruppe II									0,309
< 65 Jahre	69	83,8 (23,9)	-2,8 (2,7)	57	78,4 (28,5)	-0,6 (3,0)	-2,2 (-8,3; 3,8) 0,471	-0,1 (-0,4; 0,3)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	85,3 (24,2)	2,9 (2,7)	42	80,6 (28,3)	-1,2 (3,4)	4,0 (-3,1; 11,1) 0,264	0,2 (-0,2; 0,6)	

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

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	74,5 (30,7)	-0,7 (4,2)	24	63,9 (38,3)	-5,8 (4,4)	5,0 (-5,9; 16,0) 0,367	0,2 (-0,4; 0,9)	
Geschlecht									0,195*
männlich	84	84,1 (24,5)	0,2 (2,4)	67	80,8 (28,3)	-3,3 (2,9)	3,5 (-2,1; 9,1) 0,223	0,2 (-0,2; 0,5)	
weiblich	52	81,7 (25,8)	-1,9 (3,0)	56	70,8 (33,2)	0,3 (3,1)	-2,2 (-8,8; 4,4) 0,518	-0,1 (-0,5; 0,3)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	135	83,2 (25,1)	-0,5 (2,3)	122	76,2 (31,0)	-1,7 (2,5)	1,3 (-3,1; 5,6) 0,572	0,0 (-0,2; 0,3)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	83,3 (N.A.)	18,4 (16,6)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	83,3 (N.A.)	17,1 (14,7)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,908
weiß	135	83,2 (25,1)	-0,5 (2,3)	122	76,2 (31,0)	-1,7 (2,5)	1,3 (-3,1; 5,6) 0,572	0,0 (-0,2; 0,3)	
andere	1	83,3 (N.A.)	17,1 (14,7)	1	83,3 (N.A.)	18,4 (16,6)	-1,3 (-44,1; 41,5) 0,953	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,554
West-Europa + Kanada	86	86,2 (22,9)	0,2 (2,5)	76	80,3 (29,8)	-2,0 (2,8)	2,2 (-3,4; 7,7) 0,443	0,1 (-0,2; 0,4)	
Rest der Welt	50	78,0 (27,7)	-1,1 (2,8)	47	69,9 (32,0)	-0,6 (3,3)	-0,4 (-7,1; 6,3) 0,904	-0,0 (-0,4; 0,4)	
Region II									0,804

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

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
West-Europa	78	87,4 (20,8)	-0,0 (2,6)	66	78,3 (31,3)	-2,5 (3,0)	2,5 (-3,4; 8,4) 0,405	0,1 (-0,2; 0,4)	
Kanada	8	75,0 (37,8)	1,6 (6,3)	10	93,3 (8,6)	1,1 (6,0)	0,5 (-15,9; 16,9) 0,952	0,0 (-0,9; 0,9)	
Rest der Welt	50	78,0 (27,7)	-1,1 (2,8)	47	69,9 (32,0)	-0,6 (3,3)	-0,4 (-7,2; 6,3) 0,901	-0,0 (-0,4; 0,4)	
ECOG Performance Status									0,039**
0	98	89,5 (18,9)	0,1 (2,4)	70	87,9 (19,2)	2,2 (2,9)	-2,1 (-7,5; 3,2) 0,430	-0,1 (-0,4; 0,2)	
1	38	67,1 (31,1)	1,4 (3,2)	53	61,0 (36,5)	-5,7 (3,2)	7,1 (-0,0; 14,2) 0,051	0,3 (-0,1; 0,7)	
Hirnmetastasen									0,017**
ja	5	63,3 (38,0)	-19,7 (7,1)	7	66,7 (38,5)	2,3 (7,5)	-22,0 (-41,5; -2,5) 0,027	-1,1 (-2,3; 0,0)	
nein	131	84,0 (24,2)	0,7 (2,3)	116	76,9 (30,5)	-1,5 (2,5)	2,2 (-2,1; 6,6) 0,317	0,1 (-0,2; 0,3)	
Raucher									0,460
ja	70	82,6 (24,1)	-0,3 (2,9)	46	82,6 (28,8)	-3,5 (3,6)	3,2 (-3,5; 9,9) 0,347	0,1 (-0,2; 0,5)	
nein	65	83,6 (26,1)	-3,1 (2,7)	71	71,1 (31,9)	-3,0 (3,0)	-0,1 (-6,0; 5,8) 0,976	-0,0 (-0,3; 0,3)	
Fehlende Patienten	1	100,0 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	88,9 (27,2)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,517

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

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≤ ULN	88	88,4 (20,9)	-0,5 (2,5)	81	82,1 (25,2)	-0,4 (2,7)	-0,1 (-5,4; 5,2) 0,971	-0,0 (-0,3; 0,3)	
> ULN	48	73,6 (28,9)	-1,5 (2,9)	42	65,1 (37,5)	-4,4 (3,7)	2,9 (-4,6; 10,4) 0,450	0,1 (-0,3; 0,5)	
Serumspiegel der LDH II									0,018**
≤ 2 * ULN	126	85,6 (22,6)	0,4 (2,3)	115	78,1 (29,5)	-1,9 (2,5)	2,3 (-2,2; 6,8) 0,310	0,1 (-0,2; 0,3)	
> 2 * ULN	10	53,3 (34,1)	-19,6 (6,4)	8	50,0 (40,8)	-1,0 (6,6)	-18,6 (-35,3; -1,9) 0,029	-0,9 (-1,8; 0,0)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,858
neoadjuvant	1	100,0 (N.A.)	13,9 (23,0)	1	100,0 (N.A.)	4,9 (23,9)	9,0 (-59,0; 77,1) 0,793	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	84,7 (24,5)	-2,2 (10,4)	23	84,8 (23,5)	-5,0 (10,3)	2,8 (-10,5; 16,1) 0,675	0,1 (-0,5; 0,6)	
Fehlende Patienten	110	82,7 (25,2)	N.A. (N.A.)	99	74,1 (32,2)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,426
< 6 Monate	8	77,1 (29,5)	7,7 (9,9)	8	85,4 (28,8)	-2,2 (11,3)	9,8 (-11,6; 31,3) 0,364	0,3 (-0,6; 1,2)	
≥ 6 Monate	18	88,9 (21,4)	-3,8 (9,7)	16	85,4 (21,0)	-3,7 (9,7)	-0,1 (-14,8; 14,6) 0,988	-0,0 (-0,7; 0,7)	
Fehlende Patienten	110	82,7 (25,2)	N.A. (N.A.)	99	74,1 (32,2)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,193*
III	20	83,3 (25,9)	5,7 (4,3)	12	70,8 (31,1)	-3,2 (5,6)	8,9 (-3,7; 21,5) 0,168	0,4 (-0,3; 1,2)	

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IV	116	83,2 (24,9)	-0,8 (2,3)	111	76,9 (31,0)	-0,9 (2,5)	0,1 (-4,5; 4,7) 0,969	0,0 (-0,3; 0,3)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach ECOG Performance Status, Hirnmetastasen und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Geschlecht und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fanden sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab für einzelne Ausprägungen dieser Subgruppen. Die Analyse nach Hedges' g zeigte jedoch konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Ergebnisse (obere Grenze des 95 %-KI $> -0,2$).

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

Die Ableitung des Zusatznutzens folgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	136	77,0 (19,3)	6,3 (1,6)	123	73,4 (22,4)	5,3 (2,7)	1,0 (-4,5; 6,5) 0,729	0,0 (-0,2; 0,3)	
PD-L1 Status									0,783
positiv	50	77,2 (19,8)	6,3 (1,9)	45	72,8 (25,3)	5,0 (2,2)	1,4 (-3,3; 6,0) 0,566	0,1 (-0,3; 0,5)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	76,8 (19,0)	6,4 (1,7)	78	73,8 (20,7)	4,2 (1,9)	2,2 (-1,5; 5,8) 0,240	0,1 (-0,2; 0,4)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,092*
M0 / M1a / M1b	56	77,5 (21,1)	7,6 (1,9)	48	72,6 (23,6)	2,8 (2,1)	4,9 (0,3; 9,4) 0,036	0,3 (-0,1; 0,7)	
M1c	80	76,6 (17,9)	5,8 (1,7)	75	74,0 (21,8)	5,9 (1,9)	-0,1 (-3,7; 3,6) 0,973	-0,0 (-0,3; 0,3)	
Altersgruppe I									0,714
< 65 Jahre	69	77,2 (19,1)	7,0 (1,8)	57	73,5 (19,2)	4,6 (2,0)	2,4 (-1,7; 6,5) 0,246	0,2 (-0,2; 0,5)	
≥ 65 Jahre	67	76,7 (19,5)	5,9 (1,7)	66	73,4 (25,0)	4,5 (2,0)	1,4 (-2,7; 5,4) 0,515	0,1 (-0,2; 0,4)	
Altersgruppe II									0,065*
< 65 Jahre	69	77,2 (19,1)	7,3 (1,8)	57	73,5 (19,2)	4,8 (2,0)	2,4 (-1,6; 6,5) 0,234	0,2 (-0,2; 0,5)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	79,3 (16,8)	5,6 (1,8)	42	72,6 (24,3)	7,4 (2,3)	-1,7 (-6,5; 3,0) 0,476	-0,1 (-0,5; 0,3)	

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

EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	69,1 (25,1)	7,7 (2,8)	24	74,7 (26,6)	-0,7 (2,9)	8,4 (1,0; 15,7) 0,025	0,6 (-0,0; 1,2)	
Geschlecht									0,496
männlich	84	79,5 (18,3)	7,8 (1,6)	67	80,3 (16,8)	5,1 (2,0)	2,7 (-1,1; 6,5) 0,161	0,2 (-0,1; 0,5)	
weiblich	52	72,9 (20,2)	4,7 (2,0)	56	65,2 (25,4)	4,0 (2,1)	0,7 (-3,8; 5,2) 0,758	0,0 (-0,3; 0,4)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	135	77,0 (19,3)	6,5 (1,5)	122	73,3 (22,4)	4,5 (1,7)	2,0 (-1,0; 4,9) 0,193	0,1 (-0,1; 0,4)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	91,7 (N.A.)	7,5 (11,2)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	75,0 (N.A.)	1,5 (9,8)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,591
weiß	135	77,0 (19,3)	6,5 (1,5)	122	73,3 (22,4)	4,5 (1,7)	2,0 (-1,0; 4,9) 0,193	0,1 (-0,1; 0,4)	
andere	1	75,0 (N.A.)	1,5 (9,8)	1	91,7 (N.A.)	7,5 (11,2)	-5,9 (-34,7; 22,8) 0,684	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,149*
West-Europa + Kanada	86	77,0 (21,6)	8,0 (1,7)	76	74,6 (24,5)	4,4 (1,9)	3,6 (-0,1; 7,3) 0,060	0,2 (-0,1; 0,5)	
Rest der Welt	50	76,8 (14,6)	4,6 (1,9)	47	71,6 (18,8)	5,2 (2,2)	-0,6 (-5,1; 3,8) 0,777	-0,0 (-0,4; 0,3)	
Region II									0,277

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

EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
West-Europa	78	76,1 (22,0)	8,2 (1,7)	66	74,1 (25,2)	4,2 (2,0)	4,0 (0,1; 8,0) 0,046	0,3 (-0,1; 0,6)	
Kanada	8	86,5 (15,4)	5,6 (4,2)	10	77,5 (19,7)	5,8 (4,1)	-0,2 (-11,2; 10,7) 0,967	-0,0 (-0,9; 0,9)	
Rest der Welt	50	76,8 (14,6)	4,5 (1,9)	47	71,6 (18,8)	5,2 (2,2)	-0,6 (-5,1; 3,9) 0,783	-0,0 (-0,4; 0,4)	
ECOG Performance Status									0,825
0	98	76,4 (20,5)	5,3 (1,6)	70	76,8 (20,5)	3,7 (2,0)	1,6 (-2,0; 5,2) 0,375	0,1 (-0,2; 0,4)	
1	38	78,5 (15,7)	7,6 (2,2)	53	69,0 (24,3)	5,3 (2,1)	2,3 (-2,5; 7,1) 0,349	0,2 (-0,3; 0,6)	
Hirnmetastasen									0,394
ja	5	68,3 (23,1)	1,2 (4,8)	7	70,2 (20,9)	5,0 (5,1)	-3,8 (-17,2; 9,6) 0,577	-0,3 (-1,3; 0,8)	
nein	131	77,3 (19,1)	6,7 (1,5)	116	73,6 (22,6)	4,6 (1,7)	2,1 (-0,8; 5,1) 0,161	0,1 (-0,1; 0,4)	
Raucher									0,234
ja	70	75,8 (19,0)	6,8 (2,0)	46	77,0 (22,2)	2,8 (2,4)	4,1 (-0,4; 8,6) 0,077	0,2 (-0,1; 0,6)	
nein	65	77,8 (19,5)	5,3 (1,8)	71	70,0 (22,6)	4,8 (2,0)	0,5 (-3,4; 4,4) 0,802	0,0 (-0,3; 0,4)	
Fehlende Patienten	1	100,0 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	87,5 (12,6)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,997

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

EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≤ ULN	88	76,8 (19,1)	6,5 (1,7)	81	75,3 (20,2)	4,6 (1,8)	1,9 (-1,7; 5,4) 0,298	0,1 (-0,2; 0,4)	
> ULN	48	77,3 (19,8)	6,2 (1,9)	42	69,8 (26,1)	4,3 (2,4)	1,9 (-3,2; 6,9) 0,470	0,1 (-0,3; 0,5)	
Serumspiegel der LDH II									0,021**
≤ 2 * ULN	126	76,5 (19,7)	6,5 (1,5)	115	75,0 (21,5)	3,8 (1,7)	2,8 (-0,2; 5,8) 0,071	0,2 (-0,1; 0,4)	
> 2 * ULN	10	82,5 (11,4)	2,3 (4,3)	8	51,0 (25,4)	13,6 (4,4)	-11,2 (-22,7; 0,2) 0,055	-0,8 (-1,7; 0,1)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,083*
neoadjuvant	1	75,0 (N.A.)	-10,1 (16,7)	1	75,0 (N.A.)	29,1 (17,0)	-39,3 (-88,0; 9,4) 0,113	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	80,3 (17,7)	-5,7 (6,8)	23	73,6 (20,7)	-9,9 (6,6)	4,2 (-5,7; 14,1) 0,402	0,1 (-0,4; 0,7)	
Fehlende Patienten	110	76,2 (19,7)	N.A. (N.A.)	99	73,4 (23,0)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,856
< 6 Monate	8	79,2 (23,1)	-2,7 (7,6)	8	64,6 (19,8)	-5,3 (8,4)	2,5 (-15,1; 20,2) 0,775	0,1 (-0,8; 1,0)	
≥ 6 Monate	18	80,6 (14,9)	-2,0 (7,5)	16	78,1 (19,5)	-6,4 (7,3)	4,4 (-7,6; 16,4) 0,467	0,1 (-0,5; 0,8)	
Fehlende Patienten	110	76,2 (19,7)	N.A. (N.A.)	99	73,4 (23,0)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,805
III	20	80,4 (13,6)	6,1 (2,9)	12	70,1 (30,9)	5,3 (3,7)	0,9 (-7,6; 9,4) 0,842	0,1 (-0,6; 0,8)	

EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
IV	116	76,4 (20,1)	6,4 (1,5)	111	73,8 (21,5)	4,4 (1,7)	2,0 (-1,1; 5,1) 0,206	0,1 (-0,1; 0,4)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30

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

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn, Altersgruppe II, Region I und Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fanden sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab für einzelne Ausprägungen dieser Subgruppen. Die Analyse nach Hedges' g zeigte jedoch konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Ergebnisse (obere Grenze des 95 %-KI $> -0,2$).

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

Die Ableitung des Zusatznutzens folgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	136	89,1 (16,9)	0,4 (1,7)	123	85,1 (19,3)	1,0 (3,2)	-0,7 (-7,2; 5,9) 0,846	-0,0 (-0,3; 0,2)	
PD-L1 Status									0,686
positiv	50	91,0 (14,4)	2,6 (1,9)	45	84,8 (19,1)	2,1 (2,1)	0,5 (-3,7; 4,7) 0,811	0,0 (-0,4; 0,4)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	88,0 (18,2)	-1,5 (1,7)	78	85,3 (19,6)	-0,9 (1,8)	-0,6 (-3,8; 2,7) 0,733	-0,0 (-0,3; 0,3)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,436
M0 / M1a / M1b	56	89,0 (17,2)	2,1 (2,0)	48	82,3 (21,0)	1,0 (2,1)	1,1 (-3,1; 5,2) 0,614	0,1 (-0,3; 0,5)	
M1c	80	89,2 (16,8)	-0,4 (1,7)	75	86,9 (18,0)	0,6 (1,9)	-1,0 (-4,3; 2,3) 0,547	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Altersgruppe I									0,694
< 65 Jahre	69	90,3 (16,0)	0,3 (1,9)	57	88,9 (18,2)	-0,1 (2,0)	0,3 (-3,4; 4,0) 0,861	0,0 (-0,3; 0,4)	
≥ 65 Jahre	67	87,8 (17,8)	0,6 (1,8)	66	81,8 (19,8)	1,4 (2,0)	-0,7 (-4,4; 3,0) 0,704	-0,0 (-0,4; 0,3)	
Altersgruppe II									0,192*
< 65 Jahre	69	90,3 (16,0)	0,5 (1,9)	57	88,9 (18,2)	0,1 (2,0)	0,3 (-3,3; 4,0) 0,853	0,0 (-0,3; 0,4)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	90,0 (15,8)	0,6 (1,9)	42	85,3 (16,9)	3,5 (2,2)	-2,9 (-7,2; 1,5) 0,194	-0,2 (-0,6; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	81,4 (22,0)	1,4 (2,7)	24	75,7 (23,0)	-2,8 (2,8)	4,2 (-2,5; 10,9) 0,219	0,3 (-0,3; 0,9)	
Geschlecht									0,515
männlich	84	89,3 (16,7)	1,4 (1,7)	67	86,3 (19,2)	0,8 (1,9)	0,5 (-2,9; 4,0) 0,752	0,0 (-0,3; 0,4)	
weiblich	52	88,8 (17,4)	-0,7 (2,0)	56	83,6 (19,5)	0,5 (2,0)	-1,2 (-5,2; 2,9) 0,563	-0,1 (-0,5; 0,3)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	135	89,0 (16,9)	0,4 (1,6)	122	85,0 (19,3)	0,6 (1,7)	-0,2 (-2,9; 2,4) 0,864	-0,0 (-0,3; 0,2)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	100,0 (N.A.)	-0,8 (9,7)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	100,0 (N.A.)	4,7 (9,0)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,659
weiß	135	89,0 (16,9)	0,4 (1,6)	122	85,0 (19,3)	0,6 (1,7)	-0,2 (-2,9; 2,4) 0,864	-0,0 (-0,3; 0,2)	
andere	1	100,0 (N.A.)	4,7 (9,0)	1	100,0 (N.A.)	-0,8 (9,7)	5,5 (-19,9; 31,0) 0,670	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,880
West-Europa + Kanada	86	90,9 (16,7)	0,3 (1,7)	76	86,0 (20,2)	0,7 (1,8)	-0,3 (-3,7; 3,0) 0,847	-0,0 (-0,3; 0,3)	
Rest der Welt	50	86,0 (17,0)	0,7 (1,9)	47	83,7 (17,9)	0,6 (2,1)	0,1 (-4,1; 4,2) 0,970	0,0 (-0,4; 0,4)	
Region II									0,764

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

EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
West-Europa	78	90,6 (17,1)	0,5 (1,8)	66	86,1 (21,4)	0,5 (1,9)	0,1 (-3,5; 3,6) 0,977	0,0 (-0,3; 0,3)	
Kanada	8	93,8 (12,4)	-2,2 (3,9)	10	85,0 (9,5)	1,6 (3,7)	-3,8 (-13,7; 6,2) 0,457	-0,3 (-1,2; 0,6)	
Rest der Welt	50	86,0 (17,0)	0,6 (1,9)	47	83,7 (17,9)	0,5 (2,1)	0,1 (-4,1; 4,2) 0,966	0,0 (-0,4; 0,4)	
ECOG Performance Status									0,414
0	98	90,0 (16,4)	1,2 (1,7)	70	90,0 (16,4)	2,1 (1,9)	-0,9 (-4,2; 2,3) 0,564	-0,1 (-0,4; 0,2)	
1	38	86,8 (18,2)	0,4 (2,1)	53	78,6 (21,0)	-0,9 (2,0)	1,3 (-3,1; 5,8) 0,558	0,1 (-0,3; 0,5)	
Hirnmetastasen									0,699
ja	5	66,7 (33,3)	-3,9 (4,8)	7	69,0 (29,5)	-1,4 (4,6)	-2,5 (-14,9; 9,8) 0,685	-0,2 (-1,3; 0,9)	
nein	131	89,9 (15,6)	0,7 (1,6)	116	86,1 (18,3)	0,8 (1,7)	-0,1 (-2,7; 2,6) 0,960	-0,0 (-0,3; 0,2)	
Raucher									0,430
ja	70	88,8 (17,4)	0,9 (2,0)	46	88,8 (16,1)	-0,1 (2,3)	1,0 (-3,1; 5,1) 0,631	0,1 (-0,3; 0,4)	
nein	65	89,2 (16,5)	0,2 (1,9)	71	82,2 (21,1)	1,4 (2,0)	-1,2 (-4,8; 2,4) 0,524	-0,1 (-0,4; 0,3)	
Fehlende Patienten	1	100,0 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	91,7 (13,9)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,973

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

EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≤ ULN	88	88,1 (18,0)	-0,2 (1,7)	81	86,6 (18,3)	-0,0 (1,8)	-0,2 (-3,4; 3,0) 0,901	-0,0 (-0,3; 0,3)	
> ULN	48	91,0 (14,6)	2,0 (2,0)	42	82,1 (21,0)	2,3 (2,3)	-0,3 (-4,8; 4,2) 0,899	-0,0 (-0,4; 0,4)	
Serumspiegel der LDH II									0,794
≤ 2 * ULN	126	88,6 (17,2)	0,7 (1,6)	115	85,4 (19,4)	0,7 (1,7)	-0,0 (-2,7; 2,7) 0,994	-0,0 (-0,3; 0,3)	
> 2 * ULN	10	95,0 (11,2)	-1,0 (4,0)	8	81,3 (18,8)	0,5 (4,2)	-1,5 (-12,0; 9,1) 0,786	-0,1 (-1,0; 0,8)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,246
neoadjuvant	1	100,0 (N.A.)	-12,8 (15,2)	1	83,3 (N.A.)	11,6 (15,6)	-24,4 (-67,7; 18,8) 0,265	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	91,3 (13,7)	-0,9 (7,7)	23	88,4 (18,4)	-2,1 (7,3)	1,2 (-7,7; 10,1) 0,789	0,0 (-0,5; 0,6)	
Fehlende Patienten	110	88,5 (17,6)	N.A. (N.A.)	99	84,3 (19,6)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,387
< 6 Monate	8	95,8 (7,7)	3,1 (7,9)	8	83,3 (23,6)	-2,5 (8,3)	5,6 (-9,6; 20,8) 0,466	0,2 (-0,7; 1,2)	
≥ 6 Monate	18	89,8 (15,3)	-3,8 (7,8)	16	90,6 (14,9)	-1,4 (7,4)	-2,3 (-12,8; 8,2) 0,661	-0,1 (-0,7; 0,6)	
Fehlende Patienten	110	88,5 (17,6)	N.A. (N.A.)	99	84,3 (19,6)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,639
III	20	92,5 (16,6)	2,5 (2,8)	12	86,1 (23,4)	4,5 (3,4)	-2,0 (-9,6; 5,7) 0,613	-0,2 (-0,9; 0,5)	

EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IV	116	88,5 (16,9)	0,3 (1,6)	111	85,0 (18,9)	0,3 (1,7)	-0,0 (-2,8; 2,7) 0,975	-0,0 (-0,3; 0,3)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalyse nach Altersgruppe II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikantes Ergebnis. Auch die Analyse nach Hedges' g zeigte konsistent zur Gesamtpopulation kein klinisch relevantes Ergebnis für diese Subgruppe (obere Grenze des 95 %-KI $< 0,2$). Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	136	83,2 (24,9)	-0,8 (2,0)	123	79,7 (27,4)	0,3 (3,7)	-1,1 (-8,6; 6,3) 0,763	-0,0 (-0,3; 0,2)	
PD-L1 Status									0,166*
positiv	50	87,0 (20,8)	2,0 (2,3)	45	78,1 (31,1)	-4,2 (2,6)	6,3 (1,0; 11,5) 0,020	0,4 (-0,0; 0,8)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	81,0 (26,8)	-2,0 (2,1)	78	80,6 (25,1)	-3,6 (2,2)	1,6 (-2,4; 5,7) 0,431	0,1 (-0,2; 0,4)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,849
M0 / M1a / M1b	56	88,7 (21,3)	-1,2 (2,4)	48	81,3 (26,5)	-4,2 (2,6)	3,0 (-2,2; 8,2) 0,264	0,2 (-0,2; 0,5)	
M1c	80	79,4 (26,6)	0,4 (2,1)	75	78,7 (28,0)	-3,2 (2,3)	3,6 (-0,6; 7,8) 0,091	0,2 (-0,1; 0,5)	
Altersgruppe I									0,039**
< 65 Jahre	69	84,8 (24,4)	-3,7 (2,3)	57	79,5 (25,4)	-3,6 (2,4)	-0,1 (-4,7; 4,5) 0,971	-0,0 (-0,4; 0,3)	
≥ 65 Jahre	67	81,6 (25,5)	3,0 (2,1)	66	79,8 (29,2)	-3,7 (2,4)	6,8 (2,1; 11,4) 0,004	0,4 (0,0; 0,7)	
Altersgruppe II									0,074*
< 65 Jahre	69	84,8 (24,4)	-3,6 (2,3)	57	79,5 (25,4)	-3,5 (2,4)	-0,1 (-4,7; 4,6) 0,977	-0,0 (-0,4; 0,3)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	83,3 (24,7)	2,8 (2,3)	42	82,9 (25,9)	-2,3 (2,7)	5,2 (-0,3; 10,6) 0,062	0,3 (-0,1; 0,7)	

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

EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	76,5 (27,7)	4,1 (3,3)	24	74,3 (34,0)	-6,3 (3,4)	10,4 (2,0; 18,8) 0,016	0,7 (0,0; 1,3)	
Geschlecht									0,760
männlich	84	83,1 (24,1)	0,2 (2,0)	67	83,3 (25,6)	-3,6 (2,4)	3,8 (-0,5; 8,1) 0,085	0,2 (-0,1; 0,5)	
weiblich	52	83,3 (26,4)	-0,7 (2,4)	56	75,3 (29,0)	-3,5 (2,5)	2,7 (-2,3; 7,8) 0,290	0,2 (-0,2; 0,5)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	135	83,1 (24,9)	-0,2 (1,9)	122	79,6 (27,5)	-3,7 (2,1)	3,5 (0,2; 6,8) 0,040	0,2 (-0,1; 0,4)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	83,3 (N.A.)	8,7 (12,2)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	100,0 (N.A.)	4,7 (11,0)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,646
weiß	135	83,1 (24,9)	-0,2 (1,9)	122	79,6 (27,5)	-3,7 (2,1)	3,5 (0,2; 6,8) 0,040	0,2 (-0,1; 0,4)	
andere	1	100,0 (N.A.)	4,7 (11,0)	1	83,3 (N.A.)	8,7 (12,2)	-4,0 (-35,6; 27,7) 0,805	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,310
West-Europa + Kanada	86	88,0 (21,8)	0,1 (2,1)	76	83,1 (26,5)	-1,9 (2,3)	2,0 (-2,2; 6,2) 0,353	0,1 (-0,2; 0,4)	
Rest der Welt	50	75,0 (27,8)	-0,3 (2,4)	47	74,1 (28,2)	-5,8 (2,7)	5,4 (0,3; 10,6) 0,040	0,3 (-0,1; 0,7)	
Region II									0,466

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

EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
West-Europa	78	89,5 (19,9)	0,4 (2,1)	66	82,1 (27,2)	-1,0 (2,4)	1,4 (-3,1; 5,9) 0,536	0,1 (-0,3; 0,4)	
Kanada	8	72,9 (33,3)	-1,3 (4,9)	10	90,0 (21,1)	-6,8 (4,7)	5,5 (-7,0; 18,1) 0,384	0,4 (-0,5; 1,3)	
Rest der Welt	50	75,0 (27,8)	-0,3 (2,4)	47	74,1 (28,2)	-5,8 (2,7)	5,5 (0,3; 10,7) 0,037	0,3 (-0,1; 0,7)	
ECOG Performance Status									0,180*
0	98	89,3 (17,3)	-0,4 (2,0)	70	87,9 (19,2)	-2,1 (2,4)	1,7 (-2,3; 5,8) 0,404	0,1 (-0,2; 0,4)	
1	38	67,5 (33,5)	1,2 (2,6)	53	68,9 (32,5)	-5,2 (2,5)	6,4 (0,9; 11,8) 0,023	0,4 (-0,1; 0,8)	
Hirnmetastasen									0,451
ja	5	63,3 (29,8)	-5,7 (5,8)	7	61,9 (32,9)	-3,2 (5,9)	-2,5 (-17,9; 13,0) 0,754	-0,2 (-1,2; 0,9)	
nein	131	84,0 (24,5)	0,1 (1,9)	116	80,7 (26,8)	-3,5 (2,1)	3,6 (0,2; 7,0) 0,037	0,2 (-0,1; 0,4)	
Raucher									0,111*
ja	70	83,1 (25,0)	-2,3 (2,4)	46	86,2 (25,4)	-9,2 (2,8)	6,9 (1,8; 11,9) 0,008	0,3 (-0,0; 0,7)	
nein	65	83,1 (25,1)	-2,4 (2,2)	71	74,9 (28,4)	-3,9 (2,4)	1,5 (-2,9; 5,9) 0,510	0,1 (-0,3; 0,4)	
Fehlende Patienten	1	100,0 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	86,1 (19,5)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,609

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

EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≤ ULN	88	87,3 (19,9)	-0,5 (2,1)	81	83,5 (24,2)	-3,0 (2,2)	2,5 (-1,5; 6,6) 0,217	0,1 (-0,2; 0,4)	
> ULN	48	75,7 (30,9)	-0,1 (2,4)	42	72,2 (31,6)	-4,5 (2,9)	4,4 (-1,4; 10,1) 0,139	0,2 (-0,2; 0,7)	
Serumspiegel der LDH II									0,312
≤ 2 * ULN	126	85,6 (21,9)	0,1 (1,9)	115	81,4 (25,8)	-3,5 (2,1)	3,7 (0,2; 7,1) 0,036	0,2 (-0,1; 0,4)	
> 2 * ULN	10	53,3 (39,1)	-9,7 (5,2)	8	54,2 (37,5)	-6,3 (5,2)	-3,4 (-16,6; 9,8) 0,614	-0,2 (-1,1; 0,7)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									<0,001**
neoadjuvant	1	83,3 (N.A.)	-39,8 (13,0)	1	66,7 (N.A.)	24,0 (12,8)	-63,8 (-100,1; -27,6) <0,001	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	88,0 (23,3)	7,1 (7,3)	23	84,8 (18,7)	0,7 (7,0)	6,5 (-1,1; 14,0) 0,091	0,2 (-0,4; 0,7)	
Fehlende Patienten	110	82,1 (25,3)	N.A. (N.A.)	99	78,6 (29,1)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,174*
< 6 Monate	8	83,3 (17,8)	7,8 (7,5)	8	81,3 (18,8)	-4,4 (8,7)	12,2 (-2,6; 27,0) 0,104	0,5 (-0,4; 1,4)	
≥ 6 Monate	18	89,8 (25,0)	2,2 (7,7)	16	85,4 (19,1)	1,7 (7,5)	0,4 (-9,6; 10,5) 0,933	0,0 (-0,6; 0,7)	
Fehlende Patienten	110	82,1 (25,3)	N.A. (N.A.)	99	78,6 (29,1)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,932
III	20	89,2 (24,9)	-0,9 (3,4)	12	84,7 (31,3)	-4,7 (4,3)	3,8 (-5,9; 13,4) 0,443	0,2 (-0,5; 0,9)	

EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
IV	116	82,2 (24,8)	-0,1 (1,9)	111	79,1 (27,0)	-3,5 (2,1)	3,3 (-0,2; 6,8) 0,062	0,2 (-0,1; 0,4)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I und Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1 Status, Altersgruppe II, ECOG Performance Status, Raucher und Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fanden sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab für einzelne Ausprägungen dieser Subgruppen. Die Analyse nach Hedges' g zeigte jedoch konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Ergebnisse (obere Grenze des 95 %-KI $< 0,2$).

Für die Gruppe der Patienten mit vorheriger neoadjuvanter Therapie zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab. Aufgrund der kleinen Patientenzahl (1 Patient je Behandlungsarm) ließ sich die Standardabweichung und somit Hedges g nicht schätzen. Das Ergebnis wird als nicht aussagekräftig bewertet.

Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D-Indexwert (utility score) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	135	0,777 (0,217)	0,040 (0,021)	122	0,723 (0,303)	0,027 (0,038)	0,013 (-0,065; 0,091) 0,749	0,038 (-0,207; 0,282)	
PD-L1 Status									0,567
positiv	49	0,842 (0,137)	0,050 (0,025)	45	0,690 (0,321)	0,024 (0,029)	0,026 (-0,033; 0,085) 0,387	0,141 (-0,261; 0,543)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	0,739 (0,244)	0,033 (0,022)	77	0,743 (0,293)	-0,015 (0,024)	0,048 (0,002; 0,093) 0,040	0,230 (-0,077; 0,537)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,998
M0 / M1a / M1b	55	0,794 (0,249)	0,036 (0,026)	47	0,727 (0,281)	-0,004 (0,028)	0,040 (-0,018; 0,098) 0,179	0,208 (-0,180; 0,595)	
M1c	80	0,764 (0,192)	0,046 (0,022)	75	0,721 (0,318)	0,006 (0,025)	0,040 (-0,006; 0,086) 0,092	0,194 (-0,120; 0,508)	
Altersgruppe I									0,170*
< 65 Jahre	69	0,781 (0,233)	0,034 (0,024)	57	0,710 (0,313)	0,020 (0,026)	0,014 (-0,037; 0,065) 0,590	0,070 (-0,279; 0,419)	
≥ 65 Jahre	66	0,771 (0,200)	0,046 (0,023)	65	0,735 (0,297)	-0,018 (0,026)	0,064 (0,013; 0,116) 0,014	0,326 (-0,017; 0,668)	
Altersgruppe II									0,133*
< 65 Jahre	69	0,781 (0,233)	0,040 (0,024)	57	0,710 (0,313)	0,024 (0,026)	0,016 (-0,034; 0,066) 0,535	0,081 (-0,268; 0,429)	
≥ 65 - < 75 Jahre	49	0,793 (0,180)	0,064 (0,024)	41	0,738 (0,329)	0,032 (0,029)	0,032 (-0,027; 0,091) 0,289	0,180 (-0,232; 0,592)	

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

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	0,708 (0,244)	0,011 (0,036)	24	0,729 (0,238)	-0,110 (0,036)	0,121 (0,030; 0,211) 0,009	0,716 (0,087; 1,344)	
Geschlecht									0,377
männlich	83	0,804 (0,195)	0,057 (0,021)	67	0,763 (0,300)	0,004 (0,025)	0,053 (0,006; 0,101) 0,027	0,266 (-0,056; 0,587)	
weiblich	52	0,732 (0,243)	0,022 (0,026)	55	0,675 (0,302)	0,001 (0,027)	0,021 (-0,035; 0,077) 0,471	0,106 (-0,271; 0,483)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	134	0,776 (0,218)	0,044 (0,020)	121	0,723 (0,304)	0,002 (0,022)	0,042 (0,006; 0,079) 0,024	0,177 (-0,068; 0,423)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	0,796 (N.A.)	0,142 (0,137)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	0,814 (N.A.)	-0,009 (0,124)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,292
weiß	134	0,776 (0,218)	0,044 (0,020)	121	0,723 (0,304)	0,002 (0,022)	0,042 (0,006; 0,079) 0,024	0,177 (-0,068; 0,423)	
andere	1	0,814 (N.A.)	-0,009 (0,124)	1	0,796 (N.A.)	0,142 (0,137)	-0,151 (-0,508; 0,206) 0,407	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,804
West-Europa + Kanada	85	0,797 (0,205)	0,043 (0,023)	75	0,744 (0,309)	-0,001 (0,025)	0,043 (-0,003; 0,090) 0,069	0,206 (-0,104; 0,515)	
Rest der Welt	50	0,742 (0,234)	0,041 (0,025)	47	0,691 (0,294)	0,007 (0,028)	0,034 (-0,023; 0,091) 0,239	0,183 (-0,213; 0,579)	

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

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Region II									0,942
West-Europa	78	0,806 (0,187)	0,042 (0,023)	65	0,729 (0,325)	-0,004 (0,026)	0,046 (-0,004; 0,095) 0,071	0,221 (-0,107; 0,550)	
Kanada	7	0,698 (0,353)	0,044 (0,058)	10	0,840 (0,149)	0,015 (0,051)	0,029 (-0,116; 0,173) 0,698	0,171 (-0,747; 1,090)	
Rest der Welt	50	0,742 (0,234)	0,041 (0,025)	47	0,691 (0,294)	0,007 (0,028)	0,034 (-0,023; 0,091) 0,243	0,182 (-0,214; 0,578)	
ECOG Performance Status									0,012**
0	98	0,824 (0,162)	0,040 (0,021)	70	0,834 (0,208)	0,033 (0,025)	0,007 (-0,037; 0,051) 0,755	0,033 (-0,272; 0,339)	
1	37	0,652 (0,286)	0,068 (0,028)	52	0,574 (0,347)	-0,035 (0,027)	0,103 (0,042; 0,164) <0,001	0,546 (0,120; 0,971)	
Hirnmetastasen									0,162*
ja	5	0,757 (0,142)	-0,040 (0,063)	7	0,781 (0,234)	0,038 (0,063)	-0,078 (-0,246; 0,091) 0,367	-0,457 (-1,532; 0,618)	
nein	130	0,777 (0,220)	0,046 (0,021)	115	0,720 (0,307)	0,001 (0,022)	0,045 (0,008; 0,082) 0,018	0,190 (-0,060; 0,441)	
Raucher									0,945
ja	69	0,769 (0,245)	0,031 (0,026)	46	0,806 (0,210)	-0,015 (0,031)	0,046 (-0,011; 0,102) 0,112	0,215 (-0,157; 0,586)	
nein	65	0,783 (0,186)	0,026 (0,024)	70	0,658 (0,346)	-0,017 (0,026)	0,043 (-0,006; 0,093) 0,088	0,209 (-0,127; 0,546)	
Fehlende Patienten	1	0,850 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	0,852 (0,176)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	

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

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH I									0,274
≤ ULN	87	0,815 (0,188)	0,046 (0,022)	80	0,792 (0,221)	0,019 (0,023)	0,027 (-0,018; 0,071) 0,238	0,128 (-0,175; 0,430)	
> ULN	48	0,706 (0,247)	0,027 (0,025)	42	0,592 (0,388)	-0,042 (0,031)	0,069 (0,006; 0,132) 0,031	0,362 (-0,052; 0,776)	
Serumspiegel der LDH II									0,129*
≤ 2 * ULN	125	0,803 (0,181)	0,047 (0,021)	114	0,745 (0,285)	0,000 (0,022)	0,047 (0,009; 0,084) 0,014	0,200 (-0,054; 0,453)	
> 2 * ULN	10	0,445 (0,339)	-0,069 (0,055)	8	0,414 (0,407)	-0,002 (0,057)	-0,067 (-0,210; 0,075) 0,353	-0,380 (-1,274; 0,514)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,526
neoadjuvant	1	0,725 (N.A.)	0,167 (0,138)	1	0,725 (N.A.)	0,076 (0,136)	0,091 (-0,297; 0,479) 0,641	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	0,798 (0,230)	-0,016 (0,071)	22	0,739 (0,261)	0,020 (0,069)	-0,036 (-0,118; 0,046) 0,389	-0,104 (-0,667; 0,460)	
Fehlende Patienten	109	0,772 (0,215)	N.A. (N.A.)	99	0,720 (0,314)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,290
< 6 Monate	8	0,736 (0,303)	0,019 (0,071)	8	0,736 (0,291)	-0,020 (0,079)	0,040 (-0,097; 0,176) 0,565	0,176 (-0,752; 1,105)	
≥ 6 Monate	18	0,822 (0,186)	0,021 (0,072)	15	0,740 (0,245)	0,066 (0,069)	-0,045 (-0,139; 0,049) 0,340	-0,153 (-0,823; 0,516)	
Fehlende Patienten	109	0,772 (0,215)	N.A. (N.A.)	99	0,720 (0,314)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,601
III	19	0,800 (0,219)	0,064 (0,038)	12	0,656 (0,416)	-0,003 (0,047)	0,067 (-0,042; 0,175) 0,227	0,391 (-0,319; 1,102)	
IV	116	0,773 (0,217)	0,041 (0,020)	110	0,731 (0,290)	0,004 (0,022)	0,036 (-0,002; 0,075) 0,065	0,159 (-0,101; 0,420)	
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt EQ-5D-Indexwert (utility score)

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

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Altersgruppe II, Hirnmetastasen und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fanden sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab für einzelne Ausprägungen dieser Subgruppen. Die Analyse nach Hedges' g zeigte jedoch konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Ergebnisse (obere Grenze des 95 %-KI $< 0,2$). Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für Endpunkt Beweglichkeit/Mobilität gemäß EQ-5D aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	135	1,21 (0,41)	0,04 (0,04)	122	1,34 (0,49)	0,01 (0,08)	0,03 (-0,13; 0,18) 0,741	0,04 (-0,21; 0,28)	
PD-L1 Status									0,923
positiv	49	1,16 (0,37)	0,01 (0,05)	45	1,40 (0,50)	0,01 (0,06)	-0,00 (-0,12; 0,11) 0,965	-0,01 (-0,41; 0,39)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	1,24 (0,43)	0,06 (0,04)	77	1,30 (0,49)	0,07 (0,05)	-0,01 (-0,10; 0,08) 0,832	-0,02 (-0,33; 0,28)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,733
M0 / M1a / M1b	55	1,16 (0,37)	0,06 (0,05)	47	1,28 (0,45)	0,05 (0,05)	0,01 (-0,10; 0,12) 0,889	0,02 (-0,37; 0,41)	
M1c	80	1,25 (0,44)	0,02 (0,04)	75	1,37 (0,51)	0,04 (0,05)	-0,02 (-0,11; 0,07) 0,715	-0,04 (-0,35; 0,27)	
Altersgruppe I									0,559
< 65 Jahre	69	1,14 (0,35)	0,00 (0,05)	57	1,32 (0,51)	-0,01 (0,05)	0,01 (-0,09; 0,11) 0,798	0,03 (-0,32; 0,38)	
≥ 65 Jahre	66	1,29 (0,46)	0,07 (0,04)	65	1,35 (0,48)	0,09 (0,05)	-0,03 (-0,13; 0,07) 0,575	-0,07 (-0,41; 0,27)	
Altersgruppe II									0,901
< 65 Jahre	69	1,14 (0,35)	-0,00 (0,05)	57	1,32 (0,51)	-0,01 (0,05)	0,01 (-0,09; 0,11) 0,845	0,02 (-0,32; 0,37)	
≥ 65 - < 75 Jahre	49	1,22 (0,42)	0,03 (0,05)	41	1,27 (0,45)	0,05 (0,06)	-0,02 (-0,13; 0,10) 0,743	-0,05 (-0,47; 0,36)	

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	1,47 (0,51)	0,16 (0,07)	24	1,50 (0,51)	0,18 (0,07)	-0,03 (-0,20; 0,15) 0,762	-0,08 (-0,69; 0,53)	
Geschlecht									0,979
männlich	83	1,22 (0,41)	0,02 (0,04)	67	1,31 (0,50)	0,03 (0,05)	-0,01 (-0,10; 0,09) 0,895	-0,02 (-0,34; 0,31)	
weiblich	52	1,21 (0,41)	0,05 (0,05)	55	1,36 (0,49)	0,05 (0,05)	-0,01 (-0,12; 0,10) 0,884	-0,02 (-0,40; 0,36)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	134	1,21 (0,41)	0,03 (0,04)	121	1,34 (0,49)	0,04 (0,04)	-0,01 (-0,08; 0,06) 0,788	-0,02 (-0,27; 0,22)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	1,00 (N.A.)	-0,08 (0,26)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	2,00 (N.A.)	0,11 (0,23)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,557
weiß	134	1,21 (0,41)	0,03 (0,04)	121	1,34 (0,49)	0,04 (0,04)	-0,01 (-0,08; 0,06) 0,788	-0,02 (-0,27; 0,22)	
andere	1	2,00 (N.A.)	0,11 (0,23)	1	1,00 (N.A.)	-0,08 (0,26)	0,19 (-0,48; 0,86) 0,573	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,554
West-Europa + Kanada	85	1,16 (0,37)	0,04 (0,04)	75	1,33 (0,47)	0,03 (0,05)	0,01 (-0,08; 0,10) 0,823	0,02 (-0,28; 0,33)	
Rest der Welt	50	1,30 (0,46)	0,03 (0,05)	47	1,34 (0,52)	0,06 (0,06)	-0,03 (-0,14; 0,08) 0,564	-0,09 (-0,48; 0,31)	
Region II									0,572

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
West-Europa	78	1,14 (0,35)	0,05 (0,04)	65	1,35 (0,48)	0,06 (0,05)	-0,01 (-0,11; 0,09) 0,834	-0,02 (-0,35; 0,30)	
Kanada	7	1,43 (0,53)	-0,00 (0,11)	10	1,20 (0,42)	-0,13 (0,10)	0,13 (-0,15; 0,41) 0,359	0,40 (-0,52; 1,33)	
Rest der Welt	50	1,30 (0,46)	0,03 (0,05)	47	1,34 (0,52)	0,06 (0,06)	-0,03 (-0,14; 0,08) 0,581	-0,08 (-0,48; 0,31)	
ECOG Performance Status									0,003**
0	98	1,11 (0,32)	-0,00 (0,04)	70	1,19 (0,39)	-0,07 (0,05)	0,07 (-0,02; 0,15) 0,121	0,16 (-0,15; 0,47)	
1	37	1,49 (0,51)	0,02 (0,06)	52	1,54 (0,54)	0,17 (0,05)	-0,15 (-0,26; -0,03) 0,012	-0,40 (-0,82; 0,02)	
Hirnmetastasen									0,110*
ja	5	1,20 (0,45)	0,29 (0,12)	7	1,43 (0,53)	0,03 (0,12)	0,25 (-0,07; 0,58) 0,128	0,76 (-0,34; 1,87)	
nein	130	1,22 (0,41)	0,02 (0,04)	115	1,33 (0,49)	0,04 (0,04)	-0,02 (-0,09; 0,05) 0,620	-0,04 (-0,29; 0,21)	
Raucher									0,259
ja	69	1,22 (0,42)	0,12 (0,05)	46	1,26 (0,44)	0,09 (0,06)	0,03 (-0,08; 0,14) 0,575	0,07 (-0,30; 0,45)	
nein	65	1,20 (0,40)	0,08 (0,05)	70	1,39 (0,52)	0,13 (0,05)	-0,05 (-0,14; 0,04) 0,296	-0,12 (-0,46; 0,21)	
Fehlende Patienten	1	2,00 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	1,33 (0,52)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,016**

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≤ ULN	87	1,11 (0,32)	0,04 (0,04)	80	1,25 (0,44)	-0,01 (0,05)	0,05 (-0,03; 0,13) 0,241	0,12 (-0,18; 0,43)	
> ULN	48	1,40 (0,49)	0,05 (0,05)	42	1,50 (0,55)	0,18 (0,06)	-0,13 (-0,25; -0,01) 0,036	-0,34 (-0,76; 0,07)	
Serumspiegel der LDH II									0,826
≤ 2 * ULN	125	1,18 (0,39)	0,03 (0,04)	114	1,32 (0,49)	0,03 (0,04)	-0,00 (-0,07; 0,07) 0,943	-0,01 (-0,26; 0,25)	
> 2 * ULN	10	1,60 (0,52)	0,23 (0,11)	8	1,50 (0,53)	0,26 (0,11)	-0,03 (-0,31; 0,24) 0,805	-0,10 (-0,99; 0,78)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,462
neoadjuvant	1	1,00 (N.A.)	-0,09 (0,30)	1	1,00 (N.A.)	0,02 (0,31)	-0,12 (-1,00; 0,77) 0,793	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	1,16 (0,37)	0,07 (0,14)	22	1,32 (0,48)	-0,15 (0,15)	0,22 (0,04; 0,40) 0,016	0,32 (-0,25; 0,88)	
Fehlende Patienten	109	1,23 (0,42)	N.A. (N.A.)	99	1,34 (0,50)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,585
< 6 Monate	8	1,38 (0,52)	0,05 (0,14)	8	1,25 (0,46)	-0,10 (0,16)	0,15 (-0,15; 0,44) 0,326	0,32 (-0,61; 1,25)	
≥ 6 Monate	18	1,06 (0,24)	0,10 (0,14)	15	1,33 (0,49)	-0,14 (0,14)	0,24 (0,03; 0,44) 0,022	0,40 (-0,27; 1,08)	
Fehlende Patienten	109	1,23 (0,42)	N.A. (N.A.)	99	1,34 (0,50)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,426
III	19	1,26 (0,45)	0,11 (0,07)	12	1,33 (0,49)	0,20 (0,09)	-0,09 (-0,29; 0,12) 0,401	-0,27 (-0,98; 0,44)	

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IV	116	1,21 (0,41)	0,03 (0,04)	110	1,34 (0,49)	0,03 (0,04)	-0,00 (-0,07; 0,07) 0,994	-0,00 (-0,26; 0,26)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Beweglichkeit/Mobilität gemäß EQ-5D

Für die Subgruppenanalysen nach ECOG Performance Status und Serumspiegel der LDH I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach Hirnmetastasen ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fanden sich weder statistisch signifikante Ergebnisse noch klinisch relevante Ergebnisse nach Hedges' g (obere Grenze des 95 %-KI $< 0,2$). Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für Endpunkt Selbstversorgung gemäß EQ-5D aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	135	1,08 (0,30)	-0,02 (0,03)	122	1,14 (0,39)	-0,03 (0,05)	0,00 (-0,10; 0,11) 0,945	0,01 (-0,24; 0,25)	
PD-L1 Status									0,656
positiv	49	1,04 (0,20)	-0,05 (0,04)	45	1,13 (0,40)	-0,06 (0,05)	0,01 (-0,10; 0,11) 0,915	0,02 (-0,38; 0,42)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	1,10 (0,34)	0,00 (0,03)	77	1,14 (0,39)	0,03 (0,04)	-0,02 (-0,10; 0,05) 0,563	-0,07 (-0,38; 0,24)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,665
M0 / M1a / M1b	55	1,05 (0,23)	-0,03 (0,04)	47	1,15 (0,42)	-0,00 (0,04)	-0,03 (-0,13; 0,07) 0,561	-0,10 (-0,48; 0,29)	
M1c	80	1,10 (0,34)	-0,02 (0,03)	75	1,13 (0,38)	-0,02 (0,04)	-0,00 (-0,08; 0,08) 0,964	-0,01 (-0,32; 0,31)	
Altersgruppe I									0,884
< 65 Jahre	69	1,03 (0,17)	-0,01 (0,04)	57	1,16 (0,41)	-0,00 (0,04)	-0,01 (-0,10; 0,08) 0,864	-0,02 (-0,37; 0,32)	
≥ 65 Jahre	66	1,14 (0,39)	-0,04 (0,04)	65	1,12 (0,38)	-0,02 (0,04)	-0,02 (-0,10; 0,07) 0,703	-0,05 (-0,40; 0,29)	
Altersgruppe II									0,964
< 65 Jahre	69	1,03 (0,17)	-0,01 (0,04)	57	1,16 (0,41)	-0,01 (0,04)	-0,01 (-0,10; 0,08) 0,854	-0,03 (-0,37; 0,32)	
≥ 65 - < 75 Jahre	49	1,10 (0,37)	-0,05 (0,04)	41	1,15 (0,42)	-0,03 (0,05)	-0,02 (-0,13; 0,08) 0,681	-0,07 (-0,49; 0,34)	

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	1,24 (0,44)	-0,01 (0,06)	24	1,08 (0,28)	-0,01 (0,06)	0,00 (-0,16; 0,16) 0,977	0,01 (-0,60; 0,62)	
Geschlecht									0,116*
männlich	83	1,06 (0,29)	-0,01 (0,03)	67	1,12 (0,37)	0,04 (0,04)	-0,05 (-0,13; 0,03) 0,193	-0,17 (-0,49; 0,15)	
weiblich	52	1,12 (0,32)	-0,02 (0,04)	55	1,16 (0,42)	-0,07 (0,04)	0,05 (-0,05; 0,14) 0,347	0,15 (-0,23; 0,53)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	134	1,08 (0,30)	-0,03 (0,03)	121	1,14 (0,39)	-0,01 (0,03)	-0,01 (-0,08; 0,05) 0,666	-0,04 (-0,28; 0,21)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	1,00 (N.A.)	-0,12 (0,25)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	1,00 (N.A.)	-0,03 (0,23)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,746
weiß	134	1,08 (0,30)	-0,03 (0,03)	121	1,14 (0,39)	-0,01 (0,03)	-0,01 (-0,08; 0,05) 0,666	-0,04 (-0,28; 0,21)	
andere	1	1,00 (N.A.)	-0,03 (0,23)	1	1,00 (N.A.)	-0,12 (0,25)	0,09 (-0,56; 0,75) 0,776	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,694
West-Europa + Kanada	85	1,08 (0,32)	-0,02 (0,04)	75	1,08 (0,27)	-0,02 (0,04)	-0,00 (-0,08; 0,08) 0,951	-0,01 (-0,32; 0,30)	
Rest der Welt	50	1,08 (0,27)	-0,03 (0,04)	47	1,23 (0,52)	-0,00 (0,05)	-0,03 (-0,13; 0,07) 0,581	-0,09 (-0,49; 0,30)	
Region II									0,355

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
West-Europa	78	1,08 (0,31)	-0,03 (0,04)	65	1,09 (0,29)	-0,01 (0,04)	-0,02 (-0,10; 0,06) 0,648	-0,06 (-0,39; 0,27)	
Kanada	7	1,14 (0,38)	0,09 (0,10)	10	1,00 (0,00)	-0,07 (0,08)	0,16 (-0,08; 0,41) 0,197	0,58 (-0,36; 1,52)	
Rest der Welt	50	1,08 (0,27)	-0,03 (0,04)	47	1,23 (0,52)	0,00 (0,05)	-0,03 (-0,13; 0,07) 0,571	-0,09 (-0,49; 0,30)	
ECOG Performance Status									0,101*
0	98	1,05 (0,26)	-0,04 (0,03)	70	1,03 (0,17)	-0,06 (0,04)	0,02 (-0,05; 0,10) 0,528	0,07 (-0,23; 0,38)	
1	37	1,16 (0,37)	-0,04 (0,05)	52	1,29 (0,54)	0,04 (0,04)	-0,08 (-0,19; 0,02) 0,120	-0,28 (-0,70; 0,14)	
Hirnmetastasen									0,057*
ja	5	1,20 (0,45)	0,19 (0,11)	7	1,00 (0,00)	-0,06 (0,10)	0,26 (-0,03; 0,54) 0,076	0,92 (-0,20; 2,04)	
nein	130	1,08 (0,30)	-0,04 (0,03)	115	1,15 (0,40)	-0,01 (0,03)	-0,03 (-0,09; 0,04) 0,442	-0,07 (-0,32; 0,18)	
Raucher									0,450
ja	69	1,10 (0,35)	-0,02 (0,04)	46	1,11 (0,31)	0,02 (0,05)	-0,04 (-0,14; 0,05) 0,378	-0,13 (-0,50; 0,24)	
nein	65	1,06 (0,24)	-0,00 (0,04)	70	1,16 (0,44)	-0,01 (0,04)	0,01 (-0,08; 0,09) 0,896	0,02 (-0,32; 0,35)	
Fehlende Patienten	1	1,00 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	1,17 (0,41)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,385

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≤ ULN	87	1,08 (0,31)	-0,04 (0,04)	80	1,04 (0,19)	-0,05 (0,04)	0,00 (-0,07; 0,08) 0,929	0,01 (-0,29; 0,31)	
> ULN	48	1,08 (0,28)	0,01 (0,04)	42	1,33 (0,57)	0,07 (0,05)	-0,05 (-0,16; 0,05) 0,315	-0,18 (-0,59; 0,23)	
Serumspiegel der LDH II									0,517
≤ 2 * ULN	125	1,07 (0,29)	-0,04 (0,03)	114	1,11 (0,36)	-0,02 (0,03)	-0,02 (-0,08; 0,04) 0,545	-0,06 (-0,31; 0,20)	
> 2 * ULN	10	1,20 (0,42)	0,14 (0,09)	8	1,63 (0,52)	0,08 (0,10)	0,06 (-0,18; 0,30) 0,611	0,22 (-0,67; 1,10)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,599
neoadjuvant	1	1,00 (N.A.)	-0,06 (0,36)	1	1,00 (N.A.)	-0,26 (0,37)	0,20 (-0,87; 1,28) 0,706	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	1,08 (0,28)	-0,09 (0,14)	22	1,09 (0,29)	-0,01 (0,13)	-0,08 (-0,29; 0,13) 0,437	-0,12 (-0,68; 0,44)	
Fehlende Patienten	109	1,08 (0,31)	N.A. (N.A.)	99	1,15 (0,41)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,056*
< 6 Monate	8	1,00 (0,00)	-0,12 (0,14)	8	1,00 (0,00)	0,22 (0,14)	-0,34 (-0,65; -0,03) 0,034	-0,81 (-1,78; 0,16)	
≥ 6 Monate	18	1,11 (0,32)	-0,22 (0,14)	15	1,13 (0,35)	-0,25 (0,13)	0,02 (-0,20; 0,24) 0,833	0,04 (-0,63; 0,71)	
Fehlende Patienten	109	1,08 (0,31)	N.A. (N.A.)	99	1,15 (0,41)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,573
III	19	1,05 (0,23)	-0,05 (0,06)	12	1,33 (0,65)	0,02 (0,08)	-0,06 (-0,25; 0,12) 0,508	-0,22 (-0,93; 0,49)	

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
IV	116	1,09 (0,31)	-0,02 (0,03)	110	1,12 (0,35)	-0,02 (0,03)	-0,01 (-0,07; 0,06) 0,844	-0,02 (-0,28; 0,24)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

- (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Selbstversorgung gemäß EQ-5D

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen und Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fanden sich weder statistisch signifikante Ergebnisse noch klinisch relevante Ergebnisse nach Hedges' g (obere Grenze des 95 %-KI $< 0,2$). Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für Endpunkt alltägliche Tätigkeiten gemäß EQ-5D aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EQ-5D allgemeine Tätigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	135	1,31 (0,54)	-0,01 (0,05)	122	1,44 (0,62)	-0,10 (0,10)	0,09 (-0,11; 0,29) 0,389	0,10 (-0,14; 0,35)	
PD-L1 Status									0,784
positiv	49	1,16 (0,37)	-0,07 (0,06)	45	1,47 (0,59)	0,02 (0,07)	-0,09 (-0,22; 0,05) 0,212	-0,20 (-0,60; 0,21)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	1,40 (0,60)	-0,01 (0,05)	77	1,43 (0,64)	0,06 (0,06)	-0,06 (-0,17; 0,04) 0,233	-0,13 (-0,43; 0,18)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,230
M0 / M1a / M1b	55	1,22 (0,50)	0,00 (0,06)	47	1,47 (0,58)	0,01 (0,07)	-0,01 (-0,14; 0,13) 0,914	-0,02 (-0,40; 0,37)	
M1c	80	1,38 (0,56)	-0,06 (0,05)	75	1,43 (0,64)	0,05 (0,06)	-0,11 (-0,22; -0,00) 0,041	-0,22 (-0,54; 0,09)	
Altersgruppe I									0,745
< 65 Jahre	69	1,33 (0,59)	0,00 (0,06)	57	1,44 (0,63)	0,06 (0,06)	-0,06 (-0,18; 0,06) 0,341	-0,12 (-0,47; 0,23)	
≥ 65 Jahre	66	1,29 (0,49)	-0,07 (0,05)	65	1,45 (0,61)	0,01 (0,06)	-0,08 (-0,20; 0,03) 0,160	-0,18 (-0,52; 0,16)	
Altersgruppe II									0,931
< 65 Jahre	69	1,33 (0,59)	-0,00 (0,06)	57	1,44 (0,63)	0,06 (0,06)	-0,06 (-0,18; 0,06) 0,319	-0,12 (-0,47; 0,23)	
≥ 65 - < 75 Jahre	49	1,27 (0,49)	-0,11 (0,06)	41	1,37 (0,62)	-0,05 (0,07)	-0,06 (-0,20; 0,07) 0,367	-0,15 (-0,56; 0,26)	

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

EQ-5D allgemeine Tätigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	1,35 (0,49)	0,02 (0,08)	24	1,58 (0,58)	0,13 (0,09)	-0,11 (-0,32; 0,11) 0,333	-0,26 (-0,87; 0,35)	
Geschlecht									0,482
männlich	83	1,24 (0,46)	-0,04 (0,05)	67	1,34 (0,59)	0,01 (0,06)	-0,05 (-0,16; 0,06) 0,397	-0,10 (-0,42; 0,22)	
weiblich	52	1,42 (0,64)	-0,04 (0,06)	55	1,56 (0,63)	0,06 (0,06)	-0,11 (-0,24; 0,02) 0,104	-0,23 (-0,61; 0,15)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	134	1,31 (0,54)	-0,03 (0,05)	121	1,45 (0,62)	0,04 (0,05)	-0,07 (-0,16; 0,01) 0,091	-0,13 (-0,37; 0,12)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	1,00 (N.A.)	-0,38 (0,31)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	2,00 (N.A.)	-0,62 (0,28)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,679
weiß	134	1,31 (0,54)	-0,03 (0,05)	121	1,45 (0,62)	0,04 (0,05)	-0,07 (-0,16; 0,01) 0,091	-0,13 (-0,37; 0,12)	
andere	1	2,00 (N.A.)	-0,62 (0,28)	1	1,00 (N.A.)	-0,38 (0,31)	-0,24 (-1,05; 0,56) 0,551	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,257
West-Europa + Kanada	85	1,25 (0,49)	-0,05 (0,05)	75	1,37 (0,56)	-0,02 (0,06)	-0,03 (-0,14; 0,07) 0,542	-0,07 (-0,37; 0,24)	
Rest der Welt	50	1,42 (0,61)	-0,03 (0,06)	47	1,55 (0,69)	0,10 (0,07)	-0,13 (-0,26; 0,00) 0,051	-0,29 (-0,69; 0,11)	
Region II									0,388

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

EQ-5D allgemeine Tätigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
West-Europa	78	1,23 (0,45)	-0,06 (0,06)	65	1,37 (0,57)	-0,01 (0,06)	-0,05 (-0,16; 0,07) 0,423	-0,09 (-0,42; 0,23)	
Kanada	7	1,43 (0,79)	0,03 (0,13)	10	1,40 (0,52)	-0,06 (0,12)	0,09 (-0,24; 0,43) 0,588	0,24 (-0,68; 1,16)	
Rest der Welt	50	1,42 (0,61)	-0,02 (0,06)	47	1,55 (0,69)	0,11 (0,07)	-0,13 (-0,26; 0,00) 0,051	-0,29 (-0,69; 0,11)	
ECOG Performance Status									0,370
0	98	1,19 (0,42)	-0,08 (0,05)	70	1,17 (0,38)	-0,04 (0,06)	-0,05 (-0,15; 0,06) 0,389	-0,09 (-0,39; 0,22)	
1	37	1,62 (0,68)	-0,01 (0,07)	52	1,81 (0,69)	0,11 (0,07)	-0,13 (-0,27; 0,02) 0,086	-0,27 (-0,69; 0,15)	
Hirnmetastasen									0,201
ja	5	1,60 (0,55)	0,27 (0,15)	7	1,71 (0,76)	0,10 (0,15)	0,18 (-0,21; 0,57) 0,374	0,44 (-0,63; 1,52)	
nein	130	1,30 (0,54)	-0,05 (0,05)	115	1,43 (0,61)	0,03 (0,05)	-0,08 (-0,17; 0,00) 0,057	-0,14 (-0,40; 0,11)	
Raucher									0,353
ja	69	1,25 (0,53)	-0,01 (0,06)	46	1,35 (0,53)	0,02 (0,07)	-0,03 (-0,16; 0,10) 0,607	-0,07 (-0,44; 0,30)	
nein	65	1,38 (0,55)	-0,02 (0,06)	70	1,53 (0,68)	0,09 (0,06)	-0,11 (-0,23; -0,00) 0,048	-0,23 (-0,57; 0,11)	
Fehlende Patienten	1	1,00 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	1,17 (0,41)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,568

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

EQ-5D allgemeine Tätigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≤ ULN	87	1,21 (0,44)	-0,07 (0,05)	80	1,30 (0,46)	0,01 (0,06)	-0,08 (-0,19; 0,02) 0,110	-0,17 (-0,47; 0,14)	
> ULN	48	1,50 (0,65)	0,04 (0,06)	42	1,71 (0,77)	0,07 (0,08)	-0,03 (-0,18; 0,12) 0,669	-0,07 (-0,48; 0,34)	
Serumspiegel der LDH II									0,035**
≤ 2 * ULN	125	1,26 (0,46)	-0,05 (0,05)	114	1,39 (0,57)	0,04 (0,05)	-0,09 (-0,18; -0,00) 0,043	-0,16 (-0,41; 0,10)	
> 2 * ULN	10	2,00 (0,94)	0,32 (0,13)	8	2,13 (0,83)	0,04 (0,14)	0,28 (-0,05; 0,62) 0,098	0,67 (-0,24; 1,58)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,876
neoadjuvant	1	1,00 (N.A.)	-0,10 (0,34)	1	1,00 (N.A.)	-0,00 (0,35)	-0,10 (-1,07; 0,87) 0,845	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	1,28 (0,54)	0,01 (0,17)	22	1,32 (0,48)	0,03 (0,16)	-0,02 (-0,22; 0,18) 0,859	-0,02 (-0,59; 0,54)	
Fehlende Patienten	109	1,32 (0,54)	N.A. (N.A.)	99	1,47 (0,64)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,988
< 6 Monate	8	1,25 (0,46)	-0,05 (0,17)	8	1,38 (0,52)	-0,03 (0,19)	-0,02 (-0,37; 0,33) 0,921	-0,03 (-0,96; 0,89)	
≥ 6 Monate	18	1,28 (0,57)	0,05 (0,17)	15	1,27 (0,46)	0,07 (0,17)	-0,01 (-0,25; 0,22) 0,904	-0,02 (-0,69; 0,65)	
Fehlende Patienten	109	1,32 (0,54)	N.A. (N.A.)	99	1,47 (0,64)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,771
III	19	1,11 (0,32)	-0,06 (0,09)	12	1,67 (0,78)	0,05 (0,11)	-0,11 (-0,36; 0,15) 0,404	-0,27 (-0,98; 0,44)	

EQ-5D allgemeine Tätigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
IV	116	1,34 (0,56)	-0,04 (0,05)	110	1,42 (0,60)	0,03 (0,05)	-0,07 (-0,16; 0,02) 0,134	-0,12 (-0,38; 0,14)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

- (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt alltägliche Tätigkeiten gemäß EQ-5D

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

Für die Patienten mit einem Serumspiegel der LDH $\leq 2 * ULN$ zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab. Dieses Ergebnis war jedoch nicht klinisch relevant nach Hedges' g (obere Grenze des 95 %-KI $< 0,2$). Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz/körperliche Beschwerden gemäß EQ-5D aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	135	1,50 (0,57)	-0,07 (0,06)	122	1,57 (0,64)	-0,00 (0,11)	-0,07 (-0,30; 0,16) 0,543	-0,07 (-0,32; 0,17)	
PD-L1 Status									0,304
positiv	49	1,33 (0,47)	-0,06 (0,07)	45	1,62 (0,68)	-0,04 (0,07)	-0,02 (-0,17; 0,13) 0,803	-0,04 (-0,44; 0,36)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	1,60 (0,60)	-0,08 (0,06)	77	1,55 (0,62)	0,04 (0,06)	-0,11 (-0,23; -0,00) 0,046	-0,21 (-0,51; 0,10)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,944
M0 / M1a / M1b	55	1,47 (0,60)	-0,06 (0,07)	47	1,51 (0,66)	0,02 (0,07)	-0,08 (-0,23; 0,06) 0,254	-0,17 (-0,55; 0,22)	
M1c	80	1,53 (0,55)	-0,08 (0,06)	75	1,61 (0,63)	-0,01 (0,07)	-0,08 (-0,19; 0,04) 0,187	-0,14 (-0,45; 0,17)	
Altersgruppe I									0,404
< 65 Jahre	69	1,51 (0,58)	-0,08 (0,07)	57	1,61 (0,65)	-0,03 (0,07)	-0,04 (-0,17; 0,09) 0,532	-0,08 (-0,42; 0,27)	
≥ 65 Jahre	66	1,50 (0,56)	-0,07 (0,06)	65	1,54 (0,64)	0,05 (0,07)	-0,12 (-0,24; 0,01) 0,072	-0,22 (-0,56; 0,12)	
Altersgruppe II									0,563
< 65 Jahre	69	1,51 (0,58)	-0,08 (0,07)	57	1,61 (0,65)	-0,04 (0,07)	-0,04 (-0,17; 0,09) 0,518	-0,08 (-0,43; 0,27)	
≥ 65 - < 75 Jahre	49	1,41 (0,54)	-0,08 (0,07)	41	1,54 (0,67)	0,01 (0,08)	-0,08 (-0,23; 0,07) 0,288	-0,17 (-0,58; 0,24)	

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	1,76 (0,56)	-0,06 (0,09)	24	1,54 (0,59)	0,13 (0,09)	-0,19 (-0,42; 0,05) 0,116	-0,42 (-1,04; 0,20)	
Geschlecht									0,155*
männlich	83	1,45 (0,55)	-0,12 (0,06)	67	1,52 (0,66)	0,02 (0,07)	-0,13 (-0,25; -0,02) 0,026	-0,25 (-0,57; 0,07)	
weiblich	52	1,60 (0,60)	-0,01 (0,07)	55	1,64 (0,62)	-0,01 (0,07)	-0,00 (-0,14; 0,14) 0,972	-0,00 (-0,38; 0,37)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	134	1,51 (0,57)	-0,08 (0,06)	121	1,57 (0,64)	0,01 (0,06)	-0,09 (-0,18; 0,00) 0,051	-0,14 (-0,38; 0,11)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	2,00 (N.A.)	-0,51 (0,33)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	1,00 (N.A.)	0,26 (0,31)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,053*
weiß	134	1,51 (0,57)	-0,08 (0,06)	121	1,57 (0,64)	0,01 (0,06)	-0,09 (-0,18; 0,00) 0,051	-0,14 (-0,38; 0,11)	
andere	1	1,00 (N.A.)	0,26 (0,31)	1	2,00 (N.A.)	-0,51 (0,33)	0,77 (-0,10; 1,64) 0,081	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,402
West-Europa + Kanada	85	1,48 (0,55)	-0,09 (0,06)	75	1,48 (0,66)	0,02 (0,06)	-0,11 (-0,23; 0,01) 0,062	-0,20 (-0,51; 0,11)	
Rest der Welt	50	1,54 (0,61)	-0,06 (0,07)	47	1,72 (0,58)	-0,02 (0,07)	-0,03 (-0,18; 0,11) 0,655	-0,07 (-0,46; 0,33)	
Region II									0,688

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
West-Europa	78	1,47 (0,53)	-0,09 (0,06)	65	1,48 (0,69)	0,02 (0,07)	-0,11 (-0,23; 0,02) 0,086	-0,20 (-0,52; 0,13)	
Kanada	7	1,57 (0,79)	-0,12 (0,15)	10	1,50 (0,53)	0,02 (0,13)	-0,15 (-0,51; 0,22) 0,428	-0,35 (-1,27; 0,58)	
Rest der Welt	50	1,54 (0,61)	-0,06 (0,07)	47	1,72 (0,58)	-0,02 (0,07)	-0,03 (-0,18; 0,11) 0,657	-0,07 (-0,46; 0,33)	
ECOG Performance Status									0,089*
0	98	1,40 (0,49)	-0,07 (0,06)	70	1,37 (0,54)	-0,04 (0,07)	-0,02 (-0,13; 0,09) 0,669	-0,04 (-0,35; 0,26)	
1	37	1,78 (0,67)	-0,12 (0,07)	52	1,85 (0,67)	0,06 (0,07)	-0,19 (-0,34; -0,03) 0,017	-0,38 (-0,80; 0,04)	
Hirnmetastasen									0,632
ja	5	1,40 (0,55)	-0,14 (0,16)	7	1,29 (0,49)	-0,16 (0,16)	0,02 (-0,40; 0,45) 0,922	0,05 (-1,01; 1,11)	
nein	130	1,51 (0,57)	-0,07 (0,06)	115	1,59 (0,65)	0,02 (0,06)	-0,08 (-0,18; 0,01) 0,073	-0,13 (-0,38; 0,12)	
Raucher									0,480
ja	69	1,55 (0,58)	-0,04 (0,07)	46	1,39 (0,54)	0,02 (0,08)	-0,06 (-0,20; 0,08) 0,406	-0,11 (-0,48; 0,27)	
nein	65	1,46 (0,56)	-0,06 (0,06)	70	1,70 (0,69)	0,07 (0,07)	-0,12 (-0,25; -0,00) 0,044	-0,23 (-0,57; 0,11)	
Fehlende Patienten	1	1,00 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	1,50 (0,55)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,257

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≤ ULN	87	1,38 (0,51)	-0,09 (0,06)	80	1,49 (0,57)	-0,05 (0,06)	-0,04 (-0,15; 0,07) 0,456	-0,07 (-0,38; 0,23)	
> ULN	48	1,73 (0,61)	-0,00 (0,07)	42	1,74 (0,73)	0,15 (0,08)	-0,15 (-0,31; 0,00) 0,057	-0,30 (-0,72; 0,11)	
Serumspiegel der LDH II									0,529
≤ 2 * ULN	125	1,45 (0,53)	-0,09 (0,06)	114	1,54 (0,63)	-0,01 (0,06)	-0,08 (-0,17; 0,01) 0,090	-0,13 (-0,38; 0,12)	
> 2 * ULN	10	2,20 (0,63)	0,26 (0,14)	8	2,13 (0,64)	0,22 (0,14)	0,04 (-0,32; 0,40) 0,829	0,09 (-0,80; 0,97)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,092*
neoadjuvant	1	2,00 (N.A.)	-0,96 (0,42)	1	2,00 (N.A.)	-0,08 (0,41)	-0,88 (-2,02; 0,26) 0,129	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	1,52 (0,59)	0,07 (0,22)	22	1,59 (0,67)	-0,04 (0,21)	0,11 (-0,13; 0,35) 0,349	0,11 (-0,46; 0,67)	
Fehlende Patienten	109	1,50 (0,57)	N.A. (N.A.)	99	1,57 (0,64)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,031**
< 6 Monate	8	1,75 (0,71)	-0,19 (0,22)	8	1,63 (0,74)	0,14 (0,23)	-0,33 (-0,74; 0,07) 0,104	-0,49 (-1,43; 0,45)	
≥ 6 Monate	18	1,44 (0,51)	-0,03 (0,22)	15	1,60 (0,63)	-0,22 (0,21)	0,20 (-0,09; 0,48) 0,174	0,22 (-0,45; 0,89)	
Fehlende Patienten	109	1,50 (0,57)	N.A. (N.A.)	99	1,57 (0,64)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,952
III	19	1,47 (0,61)	-0,12 (0,10)	12	1,67 (0,78)	-0,04 (0,12)	-0,09 (-0,36; 0,18) 0,528	-0,20 (-0,91; 0,51)	

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
IV	116	1,51 (0,57)	-0,07 (0,06)	110	1,56 (0,63)	0,01 (0,06)	-0,08 (-0,17; 0,02) 0,111	-0,13 (-0,39; 0,13)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

- (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Schmerz/körperliche Beschwerden gemäß EQ-5D

Für die Subgruppenanalyse nach Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Rasse II, ECOG Performance Status und Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fanden sich meist weder statistisch signifikante Ergebnisse noch klinisch relevante Ergebnisse nach Hedges' g (obere Grenze des 95 %-KI $< 0,2$). Nur für die Subgruppe der Patienten mit ECOG Performance Status I zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis, welches

aber nach Hedges' g nicht klinisch relevant war (obere Grenze des 95 %-KI $< 0,2$). Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für Endpunkt Angst/Niedergeschlagenheit gemäß EQ-5D aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	135	1,53 (0,53)	-0,11 (0,05)	122	1,52 (0,59)	-0,04 (0,09)	-0,07 (-0,26; 0,12) 0,463	-0,09 (-0,33; 0,16)	
PD-L1 Status									0,621
positiv	49	1,47 (0,54)	-0,14 (0,06)	45	1,60 (0,65)	-0,01 (0,06)	-0,13 (-0,26; -0,00) 0,042	-0,32 (-0,72; 0,09)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	1,57 (0,52)	-0,08 (0,05)	77	1,47 (0,55)	0,01 (0,05)	-0,09 (-0,19; 0,01) 0,065	-0,19 (-0,50; 0,11)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,595
M0 / M1a / M1b	55	1,47 (0,57)	-0,09 (0,06)	47	1,55 (0,58)	0,04 (0,06)	-0,13 (-0,26; -0,01) 0,037	-0,31 (-0,70; 0,08)	
M1c	80	1,58 (0,50)	-0,12 (0,05)	75	1,49 (0,60)	-0,03 (0,06)	-0,09 (-0,19; 0,01) 0,075	-0,19 (-0,51; 0,12)	
Altersgruppe I									0,203
< 65 Jahre	69	1,57 (0,56)	-0,09 (0,05)	57	1,60 (0,56)	-0,03 (0,06)	-0,06 (-0,17; 0,05) 0,310	-0,12 (-0,47; 0,22)	
≥ 65 Jahre	66	1,50 (0,50)	-0,13 (0,05)	65	1,45 (0,61)	0,03 (0,06)	-0,16 (-0,27; -0,05) 0,005	-0,35 (-0,69; - 0,01)	
Altersgruppe II									0,067*
< 65 Jahre	69	1,57 (0,56)	-0,09 (0,05)	57	1,60 (0,56)	-0,03 (0,06)	-0,06 (-0,17; 0,05) 0,299	-0,13 (-0,48; 0,22)	
≥ 65 - < 75 Jahre	49	1,49 (0,51)	-0,12 (0,05)	41	1,41 (0,63)	-0,04 (0,07)	-0,08 (-0,21; 0,04) 0,197	-0,21 (-0,62; 0,20)	

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	1,53 (0,51)	-0,16 (0,08)	24	1,50 (0,59)	0,15 (0,08)	-0,32 (-0,52; -0,12) 0,002	-0,84 (-1,48; - 0,21)	
Geschlecht									0,805
männlich	83	1,46 (0,53)	-0,17 (0,05)	67	1,40 (0,49)	-0,05 (0,06)	-0,11 (-0,21; -0,01) 0,028	-0,25 (-0,57; 0,07)	
weiblich	52	1,65 (0,52)	-0,05 (0,06)	55	1,65 (0,67)	0,05 (0,06)	-0,09 (-0,21; 0,03) 0,123	-0,22 (-0,60; 0,16)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	134	1,54 (0,53)	-0,11 (0,05)	121	1,52 (0,59)	-0,00 (0,05)	-0,11 (-0,18; -0,03) 0,009	-0,19 (-0,44; 0,05)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	1,00 (N.A.)	-0,01 (0,28)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	1,00 (N.A.)	-0,08 (0,25)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,907
weiß	134	1,54 (0,53)	-0,11 (0,05)	121	1,52 (0,59)	-0,00 (0,05)	-0,11 (-0,18; -0,03) 0,009	-0,19 (-0,44; 0,05)	
andere	1	1,00 (N.A.)	-0,08 (0,25)	1	1,00 (N.A.)	-0,01 (0,28)	-0,06 (-0,79; 0,67) 0,867	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,752
West-Europa + Kanada	85	1,49 (0,55)	-0,09 (0,05)	75	1,49 (0,64)	0,03 (0,06)	-0,12 (-0,22; -0,02) 0,024	-0,24 (-0,55; 0,07)	
Rest der Welt	50	1,60 (0,49)	-0,13 (0,06)	47	1,55 (0,50)	-0,04 (0,06)	-0,09 (-0,21; 0,03) 0,145	-0,22 (-0,61; 0,18)	
Region II									0,444

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
West-Europa	78	1,49 (0,55)	-0,08 (0,05)	65	1,52 (0,66)	0,02 (0,06)	-0,10 (-0,21; 0,01) 0,063	-0,22 (-0,54; 0,11)	
Kanada	7	1,57 (0,53)	-0,27 (0,12)	10	1,30 (0,48)	0,04 (0,11)	-0,30 (-0,61; 0,01) 0,057	-0,83 (-1,79; 0,13)	
Rest der Welt	50	1,60 (0,49)	-0,13 (0,06)	47	1,55 (0,50)	-0,04 (0,06)	-0,09 (-0,21; 0,03) 0,150	-0,21 (-0,61; 0,18)	
ECOG Performance Status									0,448
0	98	1,56 (0,54)	-0,14 (0,05)	70	1,46 (0,56)	-0,06 (0,06)	-0,08 (-0,18; 0,01) 0,086	-0,17 (-0,48; 0,13)	
1	37	1,46 (0,51)	-0,09 (0,06)	52	1,60 (0,63)	0,06 (0,06)	-0,15 (-0,28; -0,02) 0,029	-0,35 (-0,77; 0,07)	
Hirnmetastasen									0,697
ja	5	1,80 (0,45)	-0,11 (0,14)	7	1,57 (0,53)	0,07 (0,14)	-0,18 (-0,54; 0,19) 0,344	-0,47 (-1,55; 0,60)	
nein	130	1,52 (0,53)	-0,11 (0,05)	115	1,51 (0,60)	-0,01 (0,05)	-0,10 (-0,18; -0,02) 0,012	-0,19 (-0,44; 0,06)	
Raucher									0,729
ja	69	1,54 (0,53)	-0,09 (0,06)	46	1,39 (0,54)	0,03 (0,07)	-0,12 (-0,24; -0,00) 0,048	-0,26 (-0,63; 0,12)	
nein	65	1,54 (0,53)	-0,10 (0,05)	70	1,64 (0,61)	-0,00 (0,06)	-0,09 (-0,20; 0,01) 0,078	-0,20 (-0,54; 0,13)	
Fehlende Patienten	1	1,00 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	1,00 (0,00)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,650

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≤ ULN	87	1,56 (0,54)	-0,11 (0,05)	80	1,50 (0,57)	-0,01 (0,05)	-0,10 (-0,19; -0,00) 0,045	-0,20 (-0,51; 0,10)	
> ULN	48	1,48 (0,50)	-0,12 (0,06)	42	1,55 (0,63)	0,02 (0,07)	-0,13 (-0,27; 0,00) 0,052	-0,32 (-0,73; 0,10)	
Serumspiegel der LDH II									0,096*
≤ 2 * ULN	125	1,53 (0,53)	-0,11 (0,05)	114	1,48 (0,58)	0,02 (0,05)	-0,13 (-0,21; -0,04) 0,002	-0,23 (-0,49; 0,02)	
> 2 * ULN	10	1,60 (0,52)	-0,13 (0,12)	8	2,00 (0,53)	-0,28 (0,12)	0,15 (-0,16; 0,47) 0,346	0,39 (-0,50; 1,29)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,217
neoadjuvant	1	2,00 (N.A.)	-0,02 (0,37)	1	2,00 (N.A.)	-0,74 (0,35)	0,71 (-0,31; 1,74) 0,170	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	1,40 (0,50)	0,17 (0,16)	22	1,59 (0,50)	0,12 (0,16)	0,06 (-0,16; 0,27) 0,600	0,07 (-0,49; 0,64)	
Fehlende Patienten	109	1,56 (0,53)	N.A. (N.A.)	99	1,49 (0,61)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,616
< 6 Monate	8	1,50 (0,53)	0,10 (0,16)	8	1,63 (0,52)	-0,01 (0,19)	0,11 (-0,25; 0,47) 0,539	0,21 (-0,72; 1,14)	
≥ 6 Monate	18	1,39 (0,50)	-0,01 (0,17)	15	1,60 (0,51)	-0,01 (0,17)	0,01 (-0,24; 0,26) 0,956	0,01 (-0,66; 0,68)	
Fehlende Patienten	109	1,56 (0,53)	N.A. (N.A.)	99	1,49 (0,61)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,671
III	19	1,53 (0,51)	-0,08 (0,08)	12	1,33 (0,65)	0,07 (0,10)	-0,15 (-0,38; 0,08) 0,193	-0,42 (-1,13; 0,30)	

EQ-5D Angst/Niedergeschlagenheit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
IV	116	1,53 (0,53)	-0,11 (0,05)	110	1,54 (0,59)	-0,01 (0,05)	-0,10 (-0,18; -0,02) 0,016	-0,19 (-0,45; 0,07)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

- (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Angst/Niedergeschlagenheit gemäß EQ-5D

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe II und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Patienten mit einem Serumspiegel der LDH $\leq 2 * ULN$ zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab. Dieses Ergebnis war jedoch nicht klinisch relevant nach Hedges' g (obere Grenze des 95 %-KI $< 0,2$). Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) aus CA209-066 (Fragestellung A2-1, MMRM)

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	135	71,4 (20,2)	2,2 (1,8)	122	69,8 (21,4)	1,8 (3,4)	0,4 (-6,6; 7,4) 0,904	0,0 (-0,2; 0,3)	
PD-L1 Status									0,242
positiv	49	73,9 (17,0)	4,7 (2,1)	45	68,6 (22,7)	0,5 (2,3)	4,3 (-0,5; 9,0) 0,077	0,3 (-0,1; 0,7)	
negativ / nicht quantifizierbar	86	70,0 (21,7)	0,7 (1,8)	77	70,5 (20,7)	-0,1 (2,0)	0,8 (-2,9; 4,4) 0,679	0,0 (-0,3; 0,4)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,645
M0 / M1a / M1b	55	75,1 (18,9)	0,5 (2,1)	47	69,9 (19,4)	-0,8 (2,3)	1,2 (-3,4; 5,9) 0,601	0,1 (-0,3; 0,5)	
M1c	80	68,8 (20,7)	3,7 (1,8)	75	69,8 (22,7)	1,1 (2,0)	2,6 (-1,1; 6,3) 0,164	0,2 (-0,2; 0,5)	
Altersgruppe I									0,011**
< 65 Jahre	69	72,5 (19,6)	0,7 (2,0)	57	69,1 (21,4)	2,4 (2,1)	-1,7 (-5,8; 2,4) 0,418	-0,1 (-0,5; 0,2)	
≥ 65 Jahre	66	70,2 (20,8)	4,0 (1,9)	65	70,5 (21,5)	-1,7 (2,1)	5,7 (1,7; 9,8) 0,006	0,4 (0,0; 0,7)	
Altersgruppe II									0,037**
< 65 Jahre	69	72,5 (19,6)	0,9 (2,0)	57	69,1 (21,4)	2,5 (2,1)	-1,6 (-5,7; 2,5) 0,442	-0,1 (-0,4; 0,3)	
≥ 65 - < 75 Jahre	49	72,7 (21,1)	5,8 (2,0)	41	75,2 (18,8)	-0,8 (2,4)	6,6 (1,8; 11,4) 0,007	0,4 (0,0; 0,9)	

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	17	63,3 (18,8)	-0,8 (3,0)	24	62,3 (23,8)	-3,4 (3,0)	2,6 (-4,7; 10,0) 0,479	0,2 (-0,4; 0,8)	
Geschlecht									0,606
männlich	83	74,4 (18,4)	3,5 (1,8)	67	71,0 (21,7)	0,8 (2,1)	2,7 (-1,1; 6,5) 0,166	0,2 (-0,2; 0,5)	
weiblich	52	66,7 (22,0)	1,3 (2,2)	55	68,4 (21,2)	0,1 (2,2)	1,1 (-3,4; 5,7) 0,619	0,1 (-0,3; 0,4)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	134	71,4 (20,2)	2,7 (1,7)	121	70,0 (21,5)	0,2 (1,8)	2,5 (-0,4; 5,4) 0,096	0,1 (-0,1; 0,4)	
asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	55,0 (N.A.)	26,3 (10,7)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
andere	1	70,0 (N.A.)	-1,0 (9,9)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									0,040**
weiß	134	71,4 (20,2)	2,7 (1,7)	121	70,0 (21,5)	0,2 (1,8)	2,5 (-0,4; 5,4) 0,096	0,1 (-0,1; 0,4)	
andere	1	70,0 (N.A.)	-1,0 (9,9)	1	55,0 (N.A.)	26,3 (10,7)	-27,3 (-55,6; 0,9) 0,057	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,321
West-Europa + Kanada	85	71,9 (20,8)	1,4 (1,9)	75	71,4 (22,3)	0,5 (2,0)	0,9 (-2,9; 4,6) 0,649	0,0 (-0,3; 0,4)	
Rest der Welt	50	70,6 (19,2)	3,7 (2,1)	47	67,3 (19,8)	-0,1 (2,3)	3,8 (-0,8; 8,4) 0,101	0,2 (-0,1; 0,6)	
Region II									0,718

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
West-Europa	78	73,4 (19,1)	0,7 (1,9)	65	69,0 (22,9)	-0,5 (2,1)	1,3 (-2,6; 5,2) 0,522	0,1 (-0,3; 0,4)	
Kanada	7	54,4 (31,4)	9,5 (4,7)	10	87,0 (7,6)	7,8 (4,1)	1,7 (-10,1; 13,5) 0,776	0,1 (-0,8; 1,0)	
Rest der Welt	50	70,6 (19,2)	3,9 (2,1)	47	67,3 (19,8)	0,2 (2,3)	3,7 (-0,8; 8,3) 0,108	0,2 (-0,2; 0,6)	
ECOG Performance Status									0,457
0	98	74,5 (18,8)	4,5 (1,8)	70	74,4 (20,4)	3,2 (2,1)	1,3 (-2,3; 4,8) 0,490	0,1 (-0,2; 0,4)	
1	37	63,3 (21,6)	1,1 (2,4)	52	63,7 (21,5)	-2,5 (2,2)	3,6 (-1,4; 8,5) 0,158	0,2 (-0,2; 0,6)	
Hirnmetastasen									0,046**
ja	5	68,6 (21,8)	-7,5 (5,2)	7	72,3 (21,6)	3,9 (5,0)	-11,5 (-25,1; 2,1) 0,098	-0,8 (-1,9; 0,3)	
nein	130	71,5 (20,2)	3,0 (1,7)	115	69,7 (21,5)	0,3 (1,8)	2,6 (-0,3; 5,6) 0,082	0,1 (-0,1; 0,4)	
Raucher									0,199*
ja	69	70,7 (22,3)	4,0 (2,1)	46	73,6 (21,5)	-0,5 (2,5)	4,5 (-0,0; 9,0) 0,051	0,3 (-0,1; 0,6)	
nein	65	72,0 (17,9)	0,2 (2,0)	70	66,5 (21,3)	-0,4 (2,1)	0,6 (-3,4; 4,6) 0,765	0,0 (-0,3; 0,4)	
Fehlende Patienten	1	82,0 (N.A.)	N.A. (N.A.)	6	80,0 (16,4)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Serumspiegel der LDH I									0,446

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≤ ULN	87	76,2 (17,3)	2,3 (1,9)	80	73,3 (18,1)	1,2 (1,9)	1,1 (-2,5; 4,7) 0,539	0,1 (-0,2; 0,4)	
> ULN	48	62,8 (22,2)	2,0 (2,2)	42	63,2 (25,5)	-1,5 (2,5)	3,5 (-1,5; 8,6) 0,173	0,2 (-0,2; 0,6)	
Serumspiegel der LDH II									0,100*
≤ 2 * ULN	125	72,9 (19,4)	2,9 (1,7)	114	70,7 (21,5)	0,3 (1,8)	2,6 (-0,4; 5,6) 0,090	0,1 (-0,1; 0,4)	
> 2 * ULN	10	53,3 (22,2)	-9,6 (4,4)	8	57,8 (17,4)	-2,2 (4,6)	-7,4 (-18,9; 4,1) 0,207	-0,5 (-1,4; 0,4)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,111*
neoadjuvant	1	80,0 (N.A.)	18,5 (12,8)	1	90,0 (N.A.)	-6,9 (13,5)	25,5 (-13,0; 63,9) 0,192	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	25	71,2 (20,1)	1,9 (5,5)	22	67,8 (17,8)	8,2 (5,7)	-6,3 (-13,8; 1,2) 0,100	-0,2 (-0,8; 0,3)	
Fehlende Patienten	109	71,4 (20,3)	N.A. (N.A.)	99	70,1 (22,2)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,056*
< 6 Monate	8	67,4 (23,2)	5,7 (5,4)	8	71,9 (19,1)	1,3 (6,3)	4,4 (-7,7; 16,6) 0,473	0,3 (-0,7; 1,2)	
≥ 6 Monate	18	73,3 (18,5)	-0,4 (5,5)	15	67,1 (17,9)	8,9 (5,7)	-9,2 (-17,6; -0,8) 0,031	-0,4 (-1,1; 0,3)	
Fehlende Patienten	109	71,4 (20,3)	N.A. (N.A.)	99	70,1 (22,2)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,440
III	19	64,1 (26,1)	6,7 (3,2)	12	70,2 (20,7)	1,5 (3,8)	5,2 (-3,5; 13,9) 0,241	0,4 (-0,3; 1,1)	

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
IV	116	72,6 (18,9)	2,2 (1,7)	110	69,8 (21,6)	0,6 (1,9)	1,6 (-1,5; 4,7) 0,311	0,1 (-0,2; 0,3)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Region, PD-L1 Status, Serumspiegel der LDH, Geschlecht und Alter. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein (die Erhebungszeitpunkte Woche 67 und Woche 73 wurden auf Grund fehlender Daten im DTIC-Arm nicht berücksichtigt). Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
 Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Altersgruppe II, Rasse II und Hirnmetastasen ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Raucher, Serumspiegel der LDH II, Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie und Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Es fanden sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab für einzelne Ausprägungen dieser Subgruppen. Die Analyse nach Hedges' g zeigte jedoch konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Ergebnisse (obere Grenze des 95 %-KI $< 0,2$). Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

4.3.1.3.2.2.5 Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

Jegliches UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	206	192 (93,2)	0,41 (0,26; 0,49)	205	194 (94,6)	0,10 (0,07; 0,16)	0,70 (0,57; 0,85) 0,0007	
PD-L1 Status								0,0835*
positiv	73	68 (93,2)	0,39 (0,13; 0,56)	72	68 (94,4)	0,07 (0,03; 0,10)	0,56 (0,40; 0,79) 0,0013	
negativ / nicht quantifizierbar	133	124 (93,2)	0,43 (0,26; 0,49)	133	126 (94,7)	0,16 (0,07; 0,39)	0,78 (0,61; 1,00) 0,0638	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,8532
M0 / M1a / M1b	84	76 (90,5)	0,46 (0,26; 0,56)	83	77 (92,8)	0,13 (0,07; 0,46)	0,69 (0,50; 0,95) 0,0260	
M1c	122	116 (95,1)	0,36 (0,20; 0,46)	122	117 (95,9)	0,08 (0,07; 0,20)	0,70 (0,54; 0,91) 0,0111	
Altersgruppe I								0,3890
< 65 Jahre	104	97 (93,3)	0,41 (0,20; 0,46)	94	90 (95,7)	0,07 (0,03; 0,16)	0,65 (0,48; 0,87) 0,0049	
≥ 65 Jahre	102	95 (93,1)	0,41 (0,23; 0,49)	111	104 (93,7)	0,13 (0,07; 0,43)	0,73 (0,55; 0,97) 0,0357	
Altersgruppe II								0,8950
< 65 Jahre	104	97 (93,3)	0,41 (0,20; 0,46)	94	90 (95,7)	0,07 (0,03; 0,16)	0,65 (0,48; 0,87) 0,0049	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
≥ 65 - < 75 Jahre	75	70 (93,3)	0,49 (0,23; 0,69)	73	66 (90,4)	0,43 (0,07; 0,53)	0,83 (0,59; 1,16) 0,3092	
≥ 75 Jahre	27	25 (92,6)	0,26 (0,10; 0,56)	38	38 (100,0)	0,08 (0,03; 0,13)	0,55 (0,33; 0,93) 0,0270	
Altersgruppe III								0,8991
< 65 Jahre	104	97 (93,3)	0,41 (0,20; 0,46)	94	90 (95,7)	0,07 (0,03; 0,16)	0,65 (0,48; 0,87) 0,0049	
≥ 65 - < 75 Jahre	75	70 (93,3)	0,49 (0,23; 0,69)	73	66 (90,4)	0,43 (0,07; 0,53)	0,83 (0,59; 1,16) 0,3092	
≥ 75 - < 85 Jahre	26	24 (92,3)	0,25 (0,10; 0,56)	34	34 (100,0)	0,10 (0,07; 0,26)	0,61 (0,35; 1,05) 0,0735	
≥ 85 Jahre	1	1 (100,0)	1,38 (N.A.; N.A.)	4	4 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,0455	
Geschlecht								0,0138**
männlich	117	111 (94,9)	0,30 (0,10; 0,46)	124	117 (94,4)	0,23 (0,10; 0,49)	0,83 (0,64; 1,09) 0,1899	
weiblich	89	81 (91,0)	0,46 (0,30; 0,49)	81	77 (95,1)	0,07 (0,03; 0,10)	0,52 (0,38; 0,71) <0,0001	
Rasse I								<0,0001**
weiß	205	191 (93,2)	0,39 (0,26; 0,49)	204	193 (94,6)	0,10 (0,07; 0,16)	0,70 (0,57; 0,86) 0,0009	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
andere	1	1 (100,0)	0,72 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Rasse II								<0,0001**
weiß	205	191 (93,2)	0,39 (0,26; 0,49)	204	193 (94,6)	0,10 (0,07; 0,16)	0,70 (0,57; 0,86) 0,0009	
andere	1	1 (100,0)	0,72 (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,3173	
Region I								0,3132
West-Europa + Kanada	141	127 (90,1)	0,49 (0,39; 0,53)	142	132 (93,0)	0,10 (0,07; 0,26)	0,66 (0,52; 0,85) 0,0017	
Rest der Welt	65	65 (100,0)	0,16 (0,07; 0,36)	63	62 (98,4)	0,10 (0,07; 0,26)	0,79 (0,55; 1,13) 0,1998	
Region II								0,4644
West-Europa	131	117 (89,3)	0,49 (0,33; 0,56)	128	118 (92,2)	0,13 (0,07; 0,46)	0,69 (0,53; 0,89) 0,0058	
Kanada	10	10 (100,0)	0,46 (0,03; 0,59)	14	14 (100,0)	0,03 (0,03; 0,10)	0,46 (0,19; 1,10) 0,1259	
Rest der Welt	65	65 (100,0)	0,16 (0,07; 0,36)	63	62 (98,4)	0,10 (0,07; 0,26)	0,79 (0,55; 1,13) 0,1998	
ECOG Performance Status								0,4931
0	146	132 (90,4)	0,46 (0,33; 0,56)	120	110 (91,7)	0,13 (0,07; 0,49)	0,71 (0,55; 0,92) 0,0123	
1	59	59 (100,0)	0,16 (0,10; 0,39)	82	81 (98,8)	0,08 (0,03; 0,16)	0,78 (0,56; 1,10) 0,1855	
Hirnmetastasen								0,5509

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
ja	7	7 (100,0)	0,23 (0,07; 0,49)	7	7 (100,0)	0,07 (0,03; 0,16)	0,38 (0,12; 1,23) 0,1014	
nein	199	185 (93,0)	0,43 (0,26; 0,49)	198	187 (94,4)	0,10 (0,07; 0,20)	0,70 (0,57; 0,86) 0,0012	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,0340**
III	26	25 (96,2)	0,26 (0,03; 0,49)	22	20 (90,9)	0,30 (0,03; 0,76)	1,25 (0,69; 2,26) 0,4486	
IV	180	167 (92,8)	0,43 (0,30; 0,49)	183	174 (95,1)	0,10 (0,07; 0,16)	0,64 (0,52; 0,80) <0,0001	
Behandlungsdauer								0,6986
≤ 1 Monat	21	21 (100,0)	0,20 (0,07; 0,26)	36	36 (100,0)	0,08 (0,03; 0,23)	1,17 (0,67; 2,06) 0,5412	
1 - 3 Monate	47	41 (87,2)	0,46 (0,13; 0,49)	87	80 (92,0)	0,10 (0,07; 0,30)	0,76 (0,52; 1,11) 0,1732	
3 - 6 Monate	42	39 (92,9)	0,48 (0,30; 0,72)	46	43 (93,5)	0,10 (0,03; 0,62)	0,74 (0,48; 1,15) 0,2117	
6 - 12 Monate	71	68 (95,8)	0,46 (0,26; 0,76)	34	33 (97,1)	0,13 (0,03; 0,49)	0,59 (0,38; 0,90) 0,0188	
> 12 Monate	25	23 (92,0)	0,10 (0,07; 1,15)	2	2 (100,0)	0,33 (0,13; 0,53)	0,82 (0,19; 3,59) 0,6951	

Jegliches UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
<p>UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt jegliches UE

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Rasse I, Rasse II und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach PD-L1 Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Bei fast allen von diesen Subgruppen waren die Ergebnisse konsistent zum Ergebnis für die Gesamtpopulation. Teilweise waren aufgrund der kleineren Patientenzahlen in den einzelnen Ausprägungen der Subgruppe die Konfidenzintervalle etwas breiter. Für die Subgruppe „Stadium der Erkrankung nach AJCC“ zeigte sich ein heterogenes Bild. Jedoch waren die Patientenzahlen in der Gruppe der Patienten mit Stadium III (26 Patienten unter Nivolumab und 22 Patienten unter DTIC) deutlich kleiner als in der Gruppe mit Stadium IV und bildeten nur einen kleinen Teil der Gesamtpopulation der Studie. Auch ist diese Interaktion nicht konsistent über die verschiedenen Kategorien der

unerwünschten Ereignisse hinweg, die Interaktion findet sich nur in der Kategorie „jegliches UE“. Das Ergebnis wird daher als nicht aussagekräftig beurteilt. Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	206	75 (36,4)	N.A. (9,95; N.A.)	205	85 (41,5)	7,16 (5,09; 9,20)	0,62 (0,45; 0,85) 0,0033	
PD-L1 Status								0,9829
positiv	73	27 (37,0)	13,57 (6,37; N.A.)	72	29 (40,3)	8,97 (2,60; N.A.)	0,57 (0,33; 0,99) 0,0428	
negativ / nicht quantifizierbar	133	48 (36,1)	N.A. (7,23; N.A.)	133	56 (42,1)	6,24 (4,83; 9,20)	0,65 (0,44; 0,96) 0,0293	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,9493
M0 / M1a / M1b	84	27 (32,1)	N.A. (8,31; N.A.)	83	31 (37,3)	8,97 (5,55; N.A.)	0,59 (0,34; 1,00) 0,0456	
M1c	122	48 (39,3)	13,57 (6,90; N.A.)	122	54 (44,3)	6,24 (4,01; N.A.)	0,65 (0,43; 0,97) 0,0324	
Altersgruppe I								0,7122
< 65 Jahre	104	40 (38,5)	13,57 (6,90; N.A.)	94	44 (46,8)	6,24 (2,63; N.A.)	0,59 (0,38; 0,92) 0,0184	
≥ 65 Jahre	102	35 (34,3)	N.A. (8,31; N.A.)	111	41 (36,9)	8,51 (5,55; N.A.)	0,66 (0,41; 1,05) 0,0765	
Altersgruppe II								0,5787
< 65 Jahre	104	40 (38,5)	13,57 (6,90; N.A.)	94	44 (46,8)	6,24 (2,63; N.A.)	0,59 (0,38; 0,92) 0,0184	
≥ 65 - < 75 Jahre	75	27 (36,0)	N.A. (7,23; N.A.)	73	22 (30,1)	8,51 (5,55; N.A.)	0,88 (0,49; 1,58) 0,6847	

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
≥ 75 Jahre	27	8 (29,6)	N.A. (6,37; N.A.)	38	19 (50,0)	9,20 (1,41; N.A.)	0,40 (0,17; 0,94) 0,0294	
Altersgruppe III								0,5067
< 65 Jahre	104	40 (38,5)	13,57 (6,90; N.A.)	94	44 (46,8)	6,24 (2,63; N.A.)	0,59 (0,38; 0,92) 0,0184	
≥ 65 - < 75 Jahre	75	27 (36,0)	N.A. (7,23; N.A.)	73	22 (30,1)	8,51 (5,55; N.A.)	0,88 (0,49; 1,58) 0,6847	
≥ 75 - < 85 Jahre	26	8 (30,8)	N.A. (6,37; N.A.)	34	17 (50,0)	9,20 (1,41; N.A.)	0,42 (0,18; 1,00) 0,0435	
≥ 85 Jahre	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	4	2 (50,0)	N.A. (0,10; N.A.)	N.M.E. 0,4452	
Geschlecht								0,7375
männlich	117	47 (40,2)	N.A. (6,90; N.A.)	124	52 (41,9)	7,16 (4,83; N.A.)	0,64 (0,43; 0,97) 0,0321	
weiblich	89	28 (31,5)	13,57 (13,57; N.A.)	81	33 (40,7)	8,97 (4,04; N.A.)	0,60 (0,36; 1,00) 0,0480	
Rasse I								0,9795
weiß	205	75 (36,6)	N.A. (9,95; N.A.)	204	84 (41,2)	7,16 (5,55; 9,20)	0,63 (0,46; 0,87) 0,0044	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	2,10 (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Rasse II								0,9803

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
weiß	205	75 (36,6)	N.A. (9,95; N.A.)	204	84 (41,2)	7,16 (5,55; 9,20)	0,63 (0,46; 0,87) 0,0044	
andere	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	2,10 (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,3173	
Region I								0,2823
West-Europa + Kanada	141	45 (31,9)	N.A. (11,27; N.A.)	142	46 (32,4)	9,20 (8,51; N.A.)	0,71 (0,46; 1,08) 0,1120	
Rest der Welt	65	30 (46,2)	7,03 (3,45; N.A.)	63	39 (61,9)	2,79 (1,48; 6,24)	0,51 (0,31; 0,82) 0,0053	
Region II								0,2922
West-Europa	131	41 (31,3)	N.A. (13,57; N.A.)	128	40 (31,3)	9,20 (8,51; N.A.)	0,71 (0,45; 1,11) 0,1339	
Kanada	10	4 (40,0)	9,95 (0,13; N.A.)	14	6 (42,9)	N.A. (0,76; N.A.)	0,84 (0,23; 3,01) 0,7915	
Rest der Welt	65	30 (46,2)	7,03 (3,45; N.A.)	63	39 (61,9)	2,79 (1,48; 6,24)	0,51 (0,31; 0,82) 0,0053	
ECOG Performance Status								0,9935
0	146	47 (32,2)	N.A. (13,57; N.A.)	120	42 (35,0)	8,51 (5,55; N.A.)	0,65 (0,42; 1,00) 0,0472	
1	59	27 (45,8)	7,56 (3,22; N.A.)	82	40 (48,8)	5,55 (1,84; N.A.)	0,71 (0,43; 1,17) 0,1800	
Hirnmetastasen								0,0214**
ja	7	5 (71,4)	1,87 (0,13; N.A.)	7	2 (28,6)	N.A. (2,60; N.A.)	4,65 (0,88; 24,66) 0,0489	

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
nein	199	70 (35,2)	N.A. (11,27; N.A.)	198	83 (41,9)	7,16 (5,55; 9,20)	0,57 (0,41; 0,80) 0,0008	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,4103
III	26	8 (30,8)	N.A. (3,25; N.A.)	22	6 (27,3)	9,20 (9,20; N.A.)	0,89 (0,30; 2,69) 0,8380	
IV	180	67 (37,2)	N.A. (7,56; N.A.)	183	79 (43,2)	6,24 (4,83; 8,97)	0,59 (0,42; 0,83) 0,0020	
Behandlungsdauer								0,2954
≤ 1 Monat	21	17 (81,0)	0,53 (0,36; 1,38)	36	29 (80,6)	0,72 (0,49; 1,18)	1,07 (0,59; 1,96) 0,8283	
1 - 3 Monate	47	18 (38,3)	N.A. (2,50; N.A.)	87	25 (28,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,41 (0,77; 2,58) 0,2692	
3 - 6 Monate	42	8 (19,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	46	12 (26,1)	N.A. (5,55; N.A.)	0,67 (0,27; 1,64) 0,3765	
6 - 12 Monate	71	24 (33,8)	N.A. (11,27; N.A.)	34	17 (50,0)	8,51 (2,79; N.A.)	0,51 (0,27; 0,94) 0,0296	
> 12 Monate	25	8 (32,0)	N.A. (13,57; N.A.)	2	2 (100,0)	5,60 (2,23; 8,97)	0,19 (0,04; 0,93) 0,0221	

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
<p>UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt UE Grad 3-4

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

Für die Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich im Gegensatz zur Gesamtpopulation ein nicht signifikantes Ergebnis. Jedoch waren die Patientenzahlen in der Gruppe der Patienten (7 Patienten unter Nivolumab und 7 Patienten unter DTIC) deutlich kleiner als in der Gruppe ohne Hirnmetastasen und bildeten nur einen kleinen Teil der Gesamtpopulation der Studie. Auch ist diese Interaktion nicht konsistent über die verschiedenen Kategorien der unerwünschten Ereignisse hinweg, die Interaktion findet sich nicht in der Kategorie „SUE“. Das Ergebnis wird daher als nicht aussagekräftig beurteilt. Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

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

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

SUE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	206	64 (31,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	78 (38,0)	9,07 (5,55; N.A.)	0,60 (0,43; 0,84) 0,0030	
PD-L1 Status								0,3842
positiv	73	25 (34,2)	11,27 (8,31; N.A.)	72	23 (31,9)	N.A. (5,55; N.A.)	0,67 (0,37; 1,20) 0,1764	
negativ / nicht quantifizierbar	133	39 (29,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	133	55 (41,4)	9,07 (4,83; N.A.)	0,57 (0,38; 0,86) 0,0074	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,7262
M0 / M1a / M1b	84	18 (21,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	83	24 (28,9)	11,96 (N.A.; N.A.)	0,52 (0,27; 0,97) 0,0362	
M1c	122	46 (37,7)	N.A. (7,56; N.A.)	122	54 (44,3)	8,28 (4,01; N.A.)	0,64 (0,43; 0,96) 0,0296	
Altersgruppe I								0,5699
< 65 Jahre	104	35 (33,7)	N.A. (8,38; N.A.)	94	42 (44,7)	5,55 (4,01; N.A.)	0,55 (0,35; 0,87) 0,0094	
≥ 65 Jahre	102	29 (28,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	111	36 (32,4)	10,51 (8,28; 11,96)	0,68 (0,41; 1,12) 0,1261	
Altersgruppe II								0,7692
< 65 Jahre	104	35 (33,7)	N.A. (8,38; N.A.)	94	42 (44,7)	5,55 (4,01; N.A.)	0,55 (0,35; 0,87) 0,0094	
≥ 65 - < 75 Jahre	75	21 (28,0)	N.A. (10,18; N.A.)	73	17 (23,3)	10,51 (8,28; N.A.)	0,93 (0,48; 1,79) 0,8246	

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

SUE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
≥ 75 Jahre	27	8 (29,6)	N.A. (7,56; N.A.)	38	19 (50,0)	11,96 (1,84; 11,96)	0,48 (0,21; 1,10) 0,0738	
Altersgruppe III								0,5834
< 65 Jahre	104	35 (33,7)	N.A. (8,38; N.A.)	94	42 (44,7)	5,55 (4,01; N.A.)	0,55 (0,35; 0,87) 0,0094	
≥ 65 - < 75 Jahre	75	21 (28,0)	N.A. (10,18; N.A.)	73	17 (23,3)	10,51 (8,28; N.A.)	0,93 (0,48; 1,79) 0,8246	
≥ 75 - < 85 Jahre	26	8 (30,8)	N.A. (7,56; N.A.)	34	16 (47,1)	11,96 (1,87; 11,96)	0,55 (0,23; 1,29) 0,1579	
≥ 85 Jahre	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	4	3 (75,0)	1,07 (0,10; N.A.)	N.M.E. 0,2994	
Geschlecht								0,8352
männlich	117	38 (32,5)	N.A. (10,18; N.A.)	124	47 (37,9)	10,51 (5,32; 11,96)	0,59 (0,38; 0,92) 0,0177	
weiblich	89	26 (29,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	81	31 (38,3)	9,07 (4,04; N.A.)	0,62 (0,37; 1,06) 0,0766	
Rasse I								0,9822
weiß	205	64 (31,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	204	77 (37,7)	10,51 (5,55; N.A.)	0,61 (0,44; 0,86) 0,0042	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	5,55 (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Rasse II								0,9826

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

SUE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
weiß	205	64 (31,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	204	77 (37,7)	10,51 (5,55; N.A.)	0,61 (0,44; 0,86) 0,0042	
andere	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	5,55 (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,3173	
Region I								0,6992
West-Europa + Kanada	141	39 (27,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	142	45 (31,7)	10,51 (8,28; 11,96)	0,62 (0,40; 0,97) 0,0356	
Rest der Welt	65	25 (38,5)	N.A. (5,36; N.A.)	63	33 (52,4)	4,04 (1,87; N.A.)	0,58 (0,34; 0,98) 0,0382	
Region II								0,7956
West-Europa	131	36 (27,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	128	41 (32,0)	10,51 (8,28; 11,96)	0,60 (0,38; 0,96) 0,0313	
Kanada	10	3 (30,0)	9,95 (0,13; N.A.)	14	4 (28,6)	N.A. (1,41; N.A.)	0,92 (0,20; 4,24) 0,9188	
Rest der Welt	65	25 (38,5)	N.A. (5,36; N.A.)	63	33 (52,4)	4,04 (1,87; N.A.)	0,58 (0,34; 0,98) 0,0382	
ECOG Performance Status								0,7184
0	146	39 (26,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	120	34 (28,3)	9,07 (8,28; 11,96)	0,64 (0,40; 1,03) 0,0644	
1	59	24 (40,7)	9,95 (4,80; N.A.)	82	41 (50,0)	2,89 (1,74; N.A.)	0,71 (0,43; 1,19) 0,1933	
Hirnmetastasen								0,3287
ja	7	5 (71,4)	1,87 (0,13; N.A.)	7	5 (71,4)	2,60 (0,03; 4,83)	1,18 (0,34; 4,10) 0,7980	

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

SUE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
nein	199	59 (29,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	198	73 (36,9)	10,51 (8,28; N.A.)	0,58 (0,41; 0,83) 0,0024	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,3643
III	26	7 (26,9)	N.A. (5,45; N.A.)	22	5 (22,7)	N.A. (2,89; N.A.)	0,97 (0,30; 3,15) 0,9639	
IV	180	57 (31,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	183	73 (39,9)	9,07 (5,32; N.A.)	0,58 (0,40; 0,82) 0,0021	
Behandlungsdauer								0,7049
≤ 1 Monat	21	16 (76,2)	0,49 (0,23; 1,41)	36	25 (69,4)	0,76 (0,56; 1,31)	1,33 (0,71; 2,49) 0,3716	
1 - 3 Monate	47	15 (31,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	87	29 (33,3)	N.A. (3,02; N.A.)	0,98 (0,53; 1,83) 0,9527	
3 - 6 Monate	42	7 (16,7)	N.A. (5,68; N.A.)	46	12 (26,1)	N.A. (5,32; N.A.)	0,53 (0,21; 1,34) 0,1727	
6 - 12 Monate	71	19 (26,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	34	11 (32,4)	11,96 (9,07; 11,96)	0,72 (0,34; 1,53) 0,3921	
> 12 Monate	25	7 (28,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	2	1 (50,0)	N.A. (5,55; N.A.)	0,47 (0,06; 3,81) 0,4654	

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

SUE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
<p>UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt SUE

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

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-066 (Fragestellung A2-1) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	206	14 (6,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	24 (11,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,46 (0,23; 0,90) 0,0198	
PD-L1 Status								0,0390**
positiv	73	2 (2,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	72	11 (15,3)	N.A. (8,51; N.A.)	0,11 (0,02; 0,51) 0,0009	
negativ / nicht quantifizierbar	133	12 (9,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	133	13 (9,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,81 (0,37; 1,78) 0,5938	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,5509
M0 / M1a / M1b	84	4 (4,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	83	9 (10,8)	N.A. (8,51; N.A.)	0,32 (0,10; 1,08) 0,0551	
M1c	122	10 (8,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	122	15 (12,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,55 (0,25; 1,24) 0,1450	
Altersgruppe I								0,6830
< 65 Jahre	104	6 (5,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	94	11 (11,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,40 (0,15; 1,09) 0,0641	
≥ 65 Jahre	102	8 (7,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	111	13 (11,7)	N.A. (8,51; N.A.)	0,53 (0,22; 1,32) 0,1679	
Altersgruppe II								0,5208
< 65 Jahre	104	6 (5,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	94	11 (11,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,40 (0,15; 1,09) 0,0641	
≥ 65 - < 75 Jahre	75	4 (5,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	73	7 (9,6)	N.A. (8,51; N.A.)	0,38 (0,11; 1,34) 0,1195	

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
≥ 75 Jahre	27	4 (14,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	38	6 (15,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,90 (0,25; 3,21) 0,8746	
Altersgruppe III								0,5805
< 65 Jahre	104	6 (5,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	94	11 (11,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,40 (0,15; 1,09) 0,0641	
≥ 65 - < 75 Jahre	75	4 (5,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	73	7 (9,6)	N.A. (8,51; N.A.)	0,38 (0,11; 1,34) 0,1195	
≥ 75 - < 85 Jahre	26	4 (15,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	34	5 (14,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,00 (0,27; 3,75) 0,9997	
≥ 85 Jahre	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	4	1 (25,0)	N.A. (1,28; N.A.)	N.M.E. 0,6171	
Geschlecht								0,7674
männlich	117	8 (6,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	124	13 (10,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,51 (0,21; 1,25) 0,1345	
weiblich	89	6 (6,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	81	11 (13,6)	N.A. (8,51; N.A.)	0,40 (0,14; 1,10) 0,0660	
Rasse I								0,9894
weiß	205	14 (6,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	204	23 (11,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,49 (0,25; 0,96) 0,0341	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	6,24 (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Rasse II								0,9866

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
weiß	205	14 (6,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	204	23 (11,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,49 (0,25; 0,96) 0,0341	
andere	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	6,24 (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,3173	
Region I								0,5743
West-Europa + Kanada	141	10 (7,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	142	15 (10,6)	N.A. (8,51; N.A.)	0,54 (0,24; 1,23) 0,1361	
Rest der Welt	65	4 (6,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	63	9 (14,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,35 (0,11; 1,13) 0,0661	
Region II								0,8726
West-Europa	131	8 (6,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	128	14 (10,9)	N.A. (8,51; N.A.)	0,44 (0,18; 1,08) 0,0668	
Kanada	10	2 (20,0)	N.A. (0,13; N.A.)	14	1 (7,1)	N.A. (4,30; N.A.)	2,80 (0,25; 30,90) 0,3810	
Rest der Welt	65	4 (6,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	63	9 (14,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,35 (0,11; 1,13) 0,0661	
ECOG Performance Status								0,3157
0	146	8 (5,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	120	6 (5,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,86 (0,30; 2,51) 0,7866	
1	59	6 (10,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	82	16 (19,5)	N.A. (8,51; N.A.)	0,43 (0,17; 1,12) 0,0771	
Hirnmetastasen								0,1913*
ja	7	2 (28,6)	N.A. (0,13; N.A.)	7	1 (14,3)	N.A. (4,83; N.A.)	2,11 (0,19; 23,27) 0,5337	

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
nein	199	12 (6,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	198	23 (11,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,41 (0,20; 0,83) 0,0104	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,3029
III	26	2 (7,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	22	1 (4,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,76 (0,16; 19,43) 0,6396	
IV	180	12 (6,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	183	23 (12,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,40 (0,20; 0,82) 0,0096	
Behandlungsdauer								0,0069**
≤ 1 Monat	21	10 (47,6)	1,41 (0,46; N.A.)	36	12 (33,3)	N.A. (1,28; N.A.)	1,53 (0,66; 3,56) 0,3232	
1 - 3 Monate	47	2 (4,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	87	4 (4,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,96 (0,18; 5,25) 0,9640	
3 - 6 Monate	42	2 (4,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	46	5 (10,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,41 (0,08; 2,11) 0,2686	
6 - 12 Monate	71	0	N.A. (N.A.; N.A.)	34	3 (8,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,0047	
> 12 Monate	25	0	N.A. (N.A.; N.A.)	2	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

Therapieabbruch wegen UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
<p>UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt Therapieabbruch wegen UE

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1 Status und Behandlungsdauer ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach Hirnmetastasen ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für einzelne Kategorien dieser Subgruppen zeigte sich im Gegensatz zur Gesamtpopulation ein nicht signifikantes Ergebnis. Jedoch waren die Patientenzahlen in diesen Gruppen nur ein Teil der Gesamtpopulation der Studie, die Konfidenzintervalle waren also natürlicherweise breiter als für die Gesamtpopulation.

Für die Subgruppe PD-L1 Status zeigt sich ein homogenes Bild mit Blick auf Effektschätzer und das Ergebnis der Gesamtpopulation. Auch trat dieser Beleg auf Interaktion nicht konsistent über die verschiedenen Kategorien der unerwünschten Ereignisse auf.

Für die Subgruppenanalyse zu Hirnmetastasen und Behandlungsdauer zeigte sich ein heterogenes Bild mit Blick auf die Effektschätzer. Insbesondere bei den Patienten mit Hirnmetastasen (7 Patienten unter Nivolumab und 7 Patienten unter DTIC) war die Patientenzahl deutlich kleiner als in der Gruppe ohne Hirnmetastasen und bildete nur einen sehr kleinen Teil der Gesamtpopulation der Studie. Auch findet sich der Hinweis auf eine Interaktion nicht konsistent über die verschiedenen Kategorien der unerwünschten Ereignisse hinweg, er findet sich z.B. nicht in der Kategorie „SUE“. Auch für die einzelnen Kategorien der Behandlungsdauer sind die Patientenzahlen durch das Aufteilen in 5 Kategorien relativ klein. Auch hier zeigt sich die Interaktion nicht konsistent über die Kategorien der UE hinweg, in den 3 anderen Kategorien findet sich kein signifikanter Interaktionstest für diese Subgruppe.

Die Ergebnisse werden daher insgesamt als nicht aussagekräftig beurteilt. Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

4.3.1.3.2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – CA209-066

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

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

In der randomisierten kontrollierten Studie CA209-066 wurde in parallelen Gruppen die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab im Vergleich zu DTIC jeweils als Monotherapie bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen untersucht. Hierbei zeigten sich die im Folgenden zusammengefassten Ergebnisse.

Ergebnisse

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gab es einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,42 (95 %-KI: 0,30; 0,60), $p < 0,0001$. Dadurch wurde das Sterberisiko durch Nivolumab erheblich, und zwar um 58 % gegenüber DTIC gesenkt.

Die mediane Überlebenszeit in der DTIC-Gruppe betrug 10,84 (95 %-KI: 9,33; 12,09) Monate und wurde in der Nivolumab-Gruppe aufgrund der hohen Wirksamkeit von Nivolumab in dem Beobachtungszeitraum von maximal 16,6 Monaten nicht erreicht, da zu diesem Zeitpunkt noch mehr als die Hälfte der Patienten am Leben waren.

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das Prüfarzt-bestätigte PFS zeigte sich in CA209-066 ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,43 (95 %-KI: 0,34; 0,56), $p < 0,0001$. Dies bedeutet, dass das Progressionsrisiko durch Nivolumab um 57 % gegenüber DTIC gesenkt wurde.

Das mediane progressionsfreie Überleben in der Nivolumab-Gruppe betrug 5,06 Monate (95 %-KI: 3,48; 10,81) und in der DTIC-Gruppe 2,17 Monate (95 %-KI: 2,10; 2,40). Die Patienten in der Nivolumab-Gruppe wiesen daher im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 2,98 Monaten gegenüber den Patienten in der DTIC-Gruppe auf.

Zusatzanalyse 2: Objektive Ansprechrates (ORR)

Für die Prüfarzt-bestätigte ORR gab es einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Während 84 der 210 Nivolumab-Patienten (40,0 %) ein Ansprechen zeigten, war dies nur bei 29 der 208 DTIC-Patienten der Fall (13,9 %). Die absolute Risikoreduktion durch Nivolumab gegenüber DTIC betrug 0,26 (95 %-KI: 0,18; 0,34), $p < 0,0001$. Dies beinhaltet 7,6 % vs. 1,0 % der Patienten mit kompletten Ansprechen und 32,4 % vs. 13,0 % der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter Nivolumab vs. DTIC, respektive.

Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) gab es jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Nivolumab- und der DTIC-Gruppe.

Verbesserung der Lebensqualität*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (gesundheitlicher Status insgesamt, physikalische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) gab es jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Nivolumab- und der DTIC-Gruppe. Beim gesundheitlichen Status insgesamt zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse mit grafischer Darstellung im zeitlichen Verlauf ein Trend zu einer Verbesserung zu Gunsten von Nivolumab.

Generische Lebensqualität

Für die Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D (EQ-5D-Index-Wert, Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit, EQ-5D Visueller Analogskalenwert) gab es jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Nivolumab- und der DTIC-Gruppe. Beim EQ-5D-Index-Wert sowie EQ-5D Visueller Analogskalenwert zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse mit grafischer Darstellung im zeitlichen Verlauf jeweils ein Trend zu einer Verbesserung zu Gunsten von Nivolumab.

Verbesserung der Verträglichkeit

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten des UE gab es durchweg hoch signifikante bzw. signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab:

- Jegliches UE: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,69 (95 %-KI: 0,57; 0,85), p = 0,0006
- UE Grad 3-4: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,62 (95 %-KI: 0,45; 0,85), p = 0,0032
- Schwerwiegende UE (SUE): HR Nivolumab vs. DTIC: 0,60 (95 %-KI: 0,43; 0,84), p = 0,0026
- Therapieabbruch wegen UE: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,46 (95 %-KI: 0,24; 0,90), p = 0,0207

Diese Ergebnisse wurden durch die Sensitivitätsanalyse der unerwünschten Ereignisse pro 1000 Patientenjahre bestätigt. Auch die beiden Zusatzanalysen der Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen und immunvermittelten Nebenwirkungen zeigen keinen Widerspruch zu dem gezeigten Vorteil von Nivolumab.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene wurde eine Reihe von Limitationen (2) berücksichtigt. So können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht confirmatorisch interpretiert werden, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. Ein p-Wert von 0,2 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 20 % der für Studie CA209-066 durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Hinweis auf Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Bei den insgesamt 449 durchgeführten Interaktionstests (19 Subgruppen bei Gesamtüberleben und jeweils 17 Subgruppen bei den übrigen 22 Wirksamkeitsendpunkten sowie jeweils 14 Subgruppen bei den 4 Verträglichkeitsendpunkten) bedeutet dies, dass 90 falsch positive Ergebnisse zu erwarten waren. Ein p-Wert von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Bei den insgesamt 449 durchgeführten Interaktionstests waren demnach 22 falsch positive Ergebnisse zu erwarten.

Des Weiteren ist insbesondere durch das Aufteilen der Studienpopulation in kleinere Untergruppen die Studie CA209-066 nicht dahingehend gepowert, um Überlegenheit von Nivolumab vs. DTIC in den Subgruppen aufzudecken (25). Daher sind die Ergebnisse insbesondere dann nicht interpretierbar, wenn bestimmte Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen und daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen ist. Dies traf insbesondere auf die folgenden gruppierenden Variablen zu, die Ausprägungen mit weniger als 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aufweisen:

- Altersgruppe III
- Rasse I
- Rasse II
- Hirnmetastasen
- Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie
- Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie

Die durchgeführten Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.2.2) zeigten bei allen oben genannten Endpunkten nur vereinzelt Hinweise / Belege auf Effektmodifikation. Die Ergebnisse waren erwartungsgemäß in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Daneben gab es einige Zufallsbefunde, insbesondere bei den unerwünschten Ereignissen, die zudem nicht konsistent innerhalb ähnlicher Endpunktkategorien eine Interaktion zeigten. Für diese Abweichungen gäbe es auch keine medizinische Rationale.

Aus vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich daher aufgrund der oben genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab im Vergleich zu DTIC profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den medizinischen Zusatznutzen bei der Population der therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen herangezogen.

4.3.1.3.3 A2-2: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten, Vergleich mit Ipilimumab – CA209-067

Für den Nutznachweis bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten wurde DTIC als ZVT und damit CA209-066 ausgewählt. Gleichwohl werden die Ergebnisse der Studie CA209-067 zum Vergleich von Nivolumab mit Ipilimumab bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten dargestellt. Gemäß der vom G-BA definierten Teilpopulation werden im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse der BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten dargestellt. Ergebnisse der gesamten Studienpopulation, ohne Einschränkung auf die BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten, sind bereits publiziert (30, 31).

4.3.1.3.3.1 Endpunkte – CA209-067

4.3.1.3.3.1.1 Endpunkt Mortalität

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen,

warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
CA209-067	<p>Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist nicht Gegenstand des PFS-Datenschnitts. Daher wird der Endpunkt PFS dargestellt.</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression, die vom Prüfarzt nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) bestimmt wird, oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet.</p> <p>Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am Tage ihres Todes einen Progress hatten. Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Patienten, die keine Beurteilung des Tumorstatus während der Studie aufweisen und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt ihrer Randomisierung zensiert. Patienten, die jegliche Folgetherapie zur Krebsbehandlung erhalten (inkl. auf den Tumor ausgerichtete Strahlentherapie sowie chirurgische Behandlung) ohne vorherige dokumentierte Progression, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus vor oder mit Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung zensiert.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Zusätzliche Analyse zur umfassenden Darstellung der Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Objektive Ansprechrare (ORR)

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie CA209-067	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Progressionsfreies Überleben (PFS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Da die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben derzeit noch nicht vorliegen und erst Ende 2016 erwartet werden, wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht durchgeführt. Stattdessen wird der Endpunkt progressionsfreies Überleben dargestellt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) wurde auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial insgesamt als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-77: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-067 (BRAFWt Teilpopulation)

Folgetherapie	Nivolumab N = 215 ⁽¹⁾	Ipilimumab N = 215 ⁽¹⁾
	n (%) ⁽²⁾	n (%) ⁽²⁾
Patienten mit Folgetherapien	88 (40,9)	127 (59,1)
Nachfolgende Radiotherapie		
• Ja	37 (17,2)	58 (27,0)
• Nein	178 (82,8)	157 (73,0)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff		
• Ja	25 (11,6)	30 (14,0)
• Nein	190 (88,4)	185 (86,0)
Nachfolgende systemische Therapie	68 (31,6)	105 (48,8)
• Nachfolgende Immunotherapie	45 (20,9)	79 (36,7)
○ Anti-PD-1-Antikörper	8 (3,7)	75 (34,9)
▪ Pembrolizumab	8 (3,7)	75 (34,9)
○ Anti-CTLA-4-Antikörper	42 (19,5)	3 (1,4)
▪ Ipilimumab	42 (19,5)	3 (1,4)
○ Andere Immunotherapie	5 (2,3)	8 (3,7)

Folgetherapie	Nivolumab N = 215 ⁽¹⁾	Ipilimumab N = 215 ⁽¹⁾
	n (%) ⁽²⁾	n (%) ⁽²⁾
▪ adoptive Immuntherapie bzw. Spenderlymphozytentransfusion	2 (0,9)	2 (0,9)
▪ Denosumab	0	1 (0,5)
▪ Interferon	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Interleukin 2	2 (0,9)	3 (1,4)
▪ Experimentelle Immunotherapie	0	3 (1,4)
▪ T-Zellinfusion	1 (0,5)	0
• BRAF Inhibitor	4 (1,9)	4 (1,9)
▪ Dabrafenib	2 (0,9)	2 (0,9)
▪ Vemurafenib	2 (0,9)	2 (0,9)
• MEK/NRAS Inhibitor	3 (1,4)	6 (2,8)
▪ MEK/NRAS Inhibitor Prüfpräparat	0	2 (0,9)
▪ Trametinib	3 (1,4)	4 (1,9)
• Andere zugelassene Therapien	33 (15,3)	48 (22,3)
▪ Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	0	1 (0,5)
▪ Capecitabin	1 (0,5)	0
▪ Carboplatin	4 (1,9)	13 (6,0)
▪ Carpla/Taxol	0	1 (0,5)
▪ Cisplatin	4 (1,9)	4 (1,9)
▪ Crizotinib	1 (0,5)	0
▪ Cyclophosphamid	0	2 (0,9)
▪ DTIC	20 (9,3)	27 (12,6)
▪ Dasatinib	0	1 (0,5)
▪ Fludarabin	1 (0,5)	2 (0,9)
▪ Fotemustin	4 (1,9)	3 (1,4)
▪ Imatinib	1 (0,5)	2 (0,9)
▪ Melphalan	1 (0,5)	0
▪ Paclitaxel	6 (2,8)	12 (5,6)
▪ Pazopanib	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Temozolomid	3 (1,4)	6 (2,8)
▪ Vinblastin	3 (1,4)	1 (0,5)
▪ Vindesin	0	1 (0,5)
▪ Zoledronsäure	0	1 (0,5)
• Andere Prüfpräparate	0	7 (3,3)
▪ Antineoplastische Prüfpräparate	0	7 (3,3)

Folgetherapie	Nivolumab N = 215 ⁽¹⁾	Ipilimumab N = 215 ⁽¹⁾
	n (%) ⁽²⁾	n (%) ⁽²⁾
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; DTIC = Dacarbazin; MEK/NRAS = mitogen-activated protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK)/Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog; PD-1 = Programmed cell death protein 1		
(1) Treated Subjects Population (all treated subjects) der BRAF-V600-Mutation-negative Patienten für die Studie CA209-067		
(2) Prozentangaben basierend auf der Treated Subjects Population (all treated subjects); Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.		

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

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

Gesamtüberleben (OS) war nicht Gegenstand der Analyse zum finalen PFS-Datenschnitt. Daher können keine Ergebnisse zum Endpunkt OS gezeigt werden. Anstelle von OS werden Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS) präsentiert.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Endpunkt Prüfarzt-bestätigtes progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-067 (Vergleich A2-2)

Nivo				Ipi				Nivo vs. Ipi		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [99,5% KI] ⁽²⁾ [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
216	118 (54,6)	98 (45,4)	7,06 (4,21; 10,18)	218	170 (78,0)	48 (22,0)	2,83 (2,76; 3,09)	0,52 (0,37; 0,74) (0,41; 0,66)	<0,0001	4,23

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

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

Für PFS zeigte sich in CA209-067 ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,52 (95 %-KI: 0,41; 0,66), $p < 0,0001$. Dies bedeutet, dass das Progressionsrisiko durch Nivolumab um 48 % gegenüber Ipilimumab gesenkt wurde.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 7,06 Monate (95 %-KI: 4,21; 10,18) und in der Ipilimumab-Gruppe 2,83 Monate (95 %-KI: 2,76; 3,09). Die Patienten in der Nivolumab-Gruppe wiesen daher im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 4,23 Monaten gegenüber den Patienten in der Ipilimumab-Gruppe auf, wie aus der Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreies Überleben (PFS) in CA209-067 zu entnehmen ist (Abbildung 8).

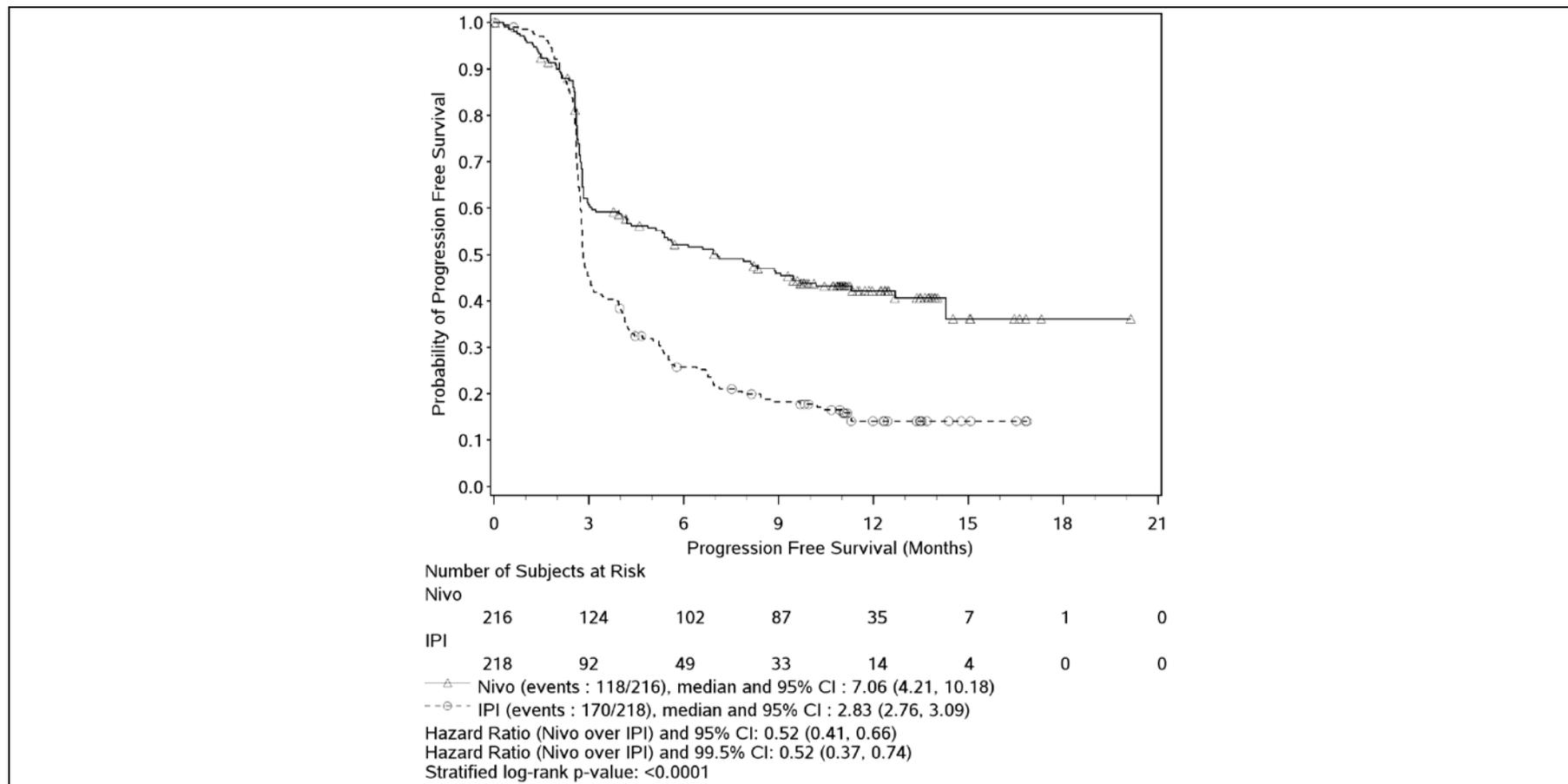


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des Prüfarzt-bestätigten progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-067 (Vergleich A2-2)

Tabelle 4-79: Zusatzanalyse: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-067 (Vergleich A2-2)

Objektive Ansprechrate	Nivo		Ipi		Nivo vs. Ipi			
	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	OR [95 %-KI] ⁽¹⁾	RR [95 %-KI] ⁽¹⁾ RRR [95 %-KI] ⁽²⁾	ARR [95 %-KI] ⁽¹⁾	p-Wert ⁽³⁾
	216	99 (45,8)	218	39 (17,9)	4,10 (2,62; 6,41)	2,57 (1,88; 3,53) 0,39 (0,28; 0,53)	0,28 (0,20; 0,36)	< 0,0001

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

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

(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

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

Für die Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) zeigte sich in CA209-067 ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Während 99 der 216 Nivolumab-Patienten (45,8 %) ein Ansprechen zeigten, war dies nur bei 39 der 218 Ipilimumab-Patienten der Fall (17,9 %). Die absolute Risikoreduktion durch Nivolumab gegenüber Ipilimumab betrug 0,28 (95 %-KI: 0,20; 0,36), $p < 0,0001$.

9,7 % vs. 2,3 % der Patienten hatten ein komplettes Ansprechen und 36,1 % vs. 15,6 % der Patienten ein partielles Ansprechen unter Nivolumab vs. Ipilimumab, respektive.

Tabelle 4-80: Zusatzanalyse: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-067 (Vergleich A2-2)

	Nivolumab N = 216	Ipilimumab N = 218
	n (%)	n (%)
Beste Ansprechen insgesamt (BOR)⁽¹⁾		
Komplettes Ansprechen (CR)	21 (9,7)	5 (2,3)
Partielles Ansprechen (PR)	78 (36,1)	34 (15,6)
Stabile Erkrankung (SD)	19 (8,8)	43 (19,7)
Progression (PD)	81 (37,5)	112 (51,4)
Nicht bestimmbar	17 (7,9)	24 (11,0)
Objektive Ansprechrates (ORR)⁽²⁾	99/216 (45,8 %)	39/218 (17,9 %)
[95 %-KI] ⁽³⁾	(39,1; 52,7)	(13,0; 23,6)
BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = Komplettes Ansprechen; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; ORR = objektive Ansprechrates; PD = Progression; PR = Partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = Stabile Erkrankung		
(1) Lt. RECIST Version 1.1.		
(2) Objektive Ansprechrates (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).		
(3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.		

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

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

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3.1.2 Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-067	<p>Bewertung von Symptomen anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Symptomskalen berücksichtigt, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (Frage 10, 12 und 18) • Übelkeit und Erbrechen (Frage 14 und 15) • Schmerz (Frage 9 und 12) • Dyspnoe (Frage 8) • Schlaflosigkeit (Frage 11) • Appetitminderung (Frage 13) • Obstipation (Frage 16) • Diarrhoe (Frage 17) • Finanzielle Schwierigkeiten (Frage 28) <p>Die Änderung der Symptome unter der Therapie wird operationalisiert als mittlere Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). <p>Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen unter Nivolumab vs. Komparator inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>Zusätzlich zu den mittlere Differenzen unter Nivolumab vs. Komparator wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.</p> <p>Fehlende Werte werden ersetzt, wobei die fehlenden Werte berechnet werden als Mittelwert aus allen entsprechenden Skalenwerten von Fragebögen, in denen mindestens die Hälfte aller Fragen bewertet wurde. Fragebögen, in denen weniger als die Hälfte der Fragen nicht beantwortet wurden, werden als fehlend behandelt. Diese Vorgehensweise entspricht dem Handbuch des verwendeten Instruments. Dies betraf jeweils weniger als 1 % der Patienten.</p> <p>Ein Fragebogen wird dann als "erhalten" eingestuft, wenn – nach Ersetzen fehlender Werte – mindestens eine der 15 für die Auswertung vorgesehenen Skalen (entsprechend statistischem Analyseplan) für die Analyse verwertbar ist.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome, EORTC QLQ-C30) in CA209-067

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen (Tabelle 4-83). Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Daher wird das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft.

Es ist zu beachten, dass in das Modell alle Patienten eingehen, die Daten zu Studienbeginn und mindestens einem Nachfolzeitpunkt haben.

Tabelle 4-83: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (Vergleich A2-2)

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30	Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anzahl der Patienten unter Nivo bzw. Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der auswertbaren Patienten	
	Nivo	Ipi	Nivo	Ipi	Nivo	Ipi
Studienbeginn	187	175	218	215	85,8%	81,4%
Woche 5	158	148	210	207	75,2%	71,5%
Woche 7	163	148	202	204	80,7%	72,5%
Woche 11	135	110	188	166	71,8%	66,3%
Woche 13	136	85	177	139	76,8%	61,2%
Woche 17	110	70	159	109	69,2%	64,2%
Woche 19	118	67	146	99	80,8%	67,7%
Woche 23	94	51	133	82	70,7%	62,2%
Woche 25	103	51	130	78	79,2%	65,4%
Woche 31	83	33	116	59	71,6%	55,9%
Woche 37	81	34	111	50	73,0%	68,0%
Woche 43	71	29	106	44	67,0%	65,9%
Woche 49	66	26	95	38	69,5%	68,4%
Woche 55	43	15	70	29	61,4%	51,7%
Woche 61	30	12	46	17	65,2%	70,6%
Woche 67	11	8	17	10	64,7%	80,0%
Woche 73	3	0	4	3	75,0%	0,0%
Woche 79		1		2		50,0%

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]
Fatigue	171	22,4 (20,4)	-0,7 (3,5)	165	23,2 (22,1)	2,5 (3,6)	-3,3 (-5,7; -0,8) 0,009	-0,1 (-0,3; 0,1)
Übelkeit und Erbrechen	171	4,1 (10,0)	1,4 (2,0)	165	3,5 (8,6)	2,4 (2,0)	-1,0 (-2,4; 0,4) 0,163	-0,0 (-0,3; 0,2)
Schmerz	171	19,6 (23,7)	-4,3 (3,9)	165	18,6 (23,3)	-2,2 (3,9)	-2,1 (-4,8; 0,6) 0,126	-0,0 (-0,3; 0,2)
Dyspnoe	171	13,6 (23,1)	-2,7 (3,5)	165	11,9 (21,8)	2,0 (3,5)	-4,8 (-7,2; -2,3) <0,001	-0,1 (-0,3; 0,1)
Schlaflosigkeit	171	22,8 (24,9)	-6,3 (4,0)	165	26,3 (26,0)	-4,3 (4,0)	-2,0 (-4,8; 0,7) 0,149	-0,0 (-0,3; 0,2)
Appetitminderung	171	9,6 (19,3)	2,8 (3,8)	165	11,1 (20,6)	5,0 (3,8)	-2,2 (-4,8; 0,4) 0,099	-0,0 (-0,3; 0,2)
Obstipation	171	8,8 (19,7)	0,3 (3,0)	165	9,1 (19,3)	1,7 (3,0)	-1,4 (-3,5; 0,6) 0,176	-0,0 (-0,3; 0,2)
Diarrhoe	171	4,1 (11,0)	-0,1 (2,2)	165	6,5 (16,8)	2,8 (2,3)	-2,9 (-4,5; -1,4) <0,001	-0,1 (-0,3; 0,1)
finanzielle Schwierigkeiten	171	12,9 (24,6)	-3,6 (3,3)	165	12,9 (23,7)	-2,6 (3,4)	-1,1 (-3,4; 1,2) 0,360	-0,0 (-0,2; 0,2)

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p>								

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) zeigten sich folgende Ergebnisse, wobei eine negative mittlere Differenz einen Vorteil für Nivolumab anzeigt:

Bei Fatigue, Dyspnoe sowie Diarrhoe zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Dieser statistisch signifikante Unterschied wird jedoch nicht als klinisch relevant betrachtet, da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges' g nicht unterhalb von -0,2 lag. Bei allen übrigen krankheitsbedingten Symptomen (Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, finanzielle Schwierigkeiten) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab (Tabelle 4-84).

4.3.1.3.1.3 Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-85: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-067	<p>Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Skalen berücksichtigt, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physikalische Funktion (Fragen 1 bis 5) • Rollenfunktion (Frage 6 und 7) • Emotionale Funktion (Fragen 21 bis 24) • Kognitive Funktion (Frage 20 und 25) • Soziale Funktion (Frage 26 und 27) • Beurteilung des gesundheitlichen Status insgesamt (Frage 29 und 30) <p>Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als mittlere Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). <p>Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen unter Nivolumab vs. Komparator inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>Zusätzlich zu den mittlere Differenzen unter Nivolumab vs. Komparator wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.</p> <p>Fehlende Werte werden ersetzt, wobei die fehlenden Werte berechnet werden als Mittelwert aus allen entsprechenden Skalenwerten von Fragebögen, in denen mindestens die Hälfte aller Fragen bewertet wurde. Fragebögen, in denen weniger als die Hälfte der Fragen nicht beantwortet wurden, werden als fehlend behandelt. Diese Vorgehensweise entspricht dem Handbuch des verwendeten Instruments. Dies betraf jeweils weniger als 1 % der Patienten.</p> <p>Ein Fragebogen wird dann als "erhalten" eingestuft, wenn – nach Ersetzen fehlender Werte – mindestens eine der 15 für die Auswertung vorgesehenen Skalen (entsprechend statistischem Analyseplan) für die Analyse verwertbar ist.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Zeitlicher Verlauf der mittleren Änderung zum Ausgangswert des gesundheitlichen Status insgesamt.</p>

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in CA209-067

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Daher wird das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft.

Der Berücksichtigungsanteil beim EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist in Tabelle 4-83 dargestellt. Es ist zu beachten, dass in das Modell alle Patienten eingehen, die Daten zu Studienbeginn und mindestens einem Nachfolgezeitpunkt haben.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Funktionskalen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]
gesundheitlicher Status insgesamt	171	75,2 (19,0)	-4,4 (3,2)	165	73,5 (20,4)	-6,6 (3,3)	2,2 (-0,1; 4,5) 0,056	0,1 (-0,2; 0,3)
physikalische Funktion	171	86,9 (17,9)	2,4 (3,4)	165	87,5 (17,4)	-1,1 (3,4)	3,5 (1,1; 5,9) 0,004	0,1 (-0,1; 0,3)
Rollenfunktion	171	84,5 (22,8)	-3,1 (4,2)	165	83,3 (24,5)	-6,3 (4,3)	3,2 (0,3; 6,1) 0,033	0,1 (-0,2; 0,3)
emotionale Funktion	171	79,3 (18,2)	7,3 (2,8)	165	79,2 (18,0)	5,6 (2,8)	1,7 (-0,2; 3,6) 0,077	0,0 (-0,2; 0,3)
kognitive Funktion	171	91,7 (13,3)	-1,0 (2,5)	165	88,3 (17,3)	-1,6 (2,5)	0,6 (-1,2; 2,3) 0,526	0,0 (-0,2; 0,2)
soziale Funktion	171	83,9 (23,0)	-0,4 (3,8)	165	81,6 (25,1)	-2,9 (3,8)	2,4 (-0,2; 5,1) 0,068	0,0 (-0,2; 0,3)

AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

- (1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigten sich folgende Ergebnisse, wobei eine positive adjustierte mittlere Differenz einen Vorteil für Nivolumab anzeigte: Für die Skalen physikalische Funktion sowie Rollenfunktion zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab. Diese waren jedoch nicht klinisch relevant, da die untere Grenze des 95 %-KI von Hedges' g nicht $> 0,2$ war. Für alle übrigen Skalen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Sensitivitätsanalyse wird der zeitliche Verlauf der Änderung des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 gegenüber Studienbeginn laut ANCOVA-Modell dargestellt (Abbildung 10). In beiden Gruppen verbesserte sich der gesundheitliche Status insgesamt leicht im zeitlichen Verlauf und fiel nach Woche 61 jeweils wieder unter den Ausgangswert zurück. Die Patientenzahlen sind jedoch nach Woche 49 insbesondere in der Ipilimumab-Gruppe zu gering für valide vergleichende Aussagen.

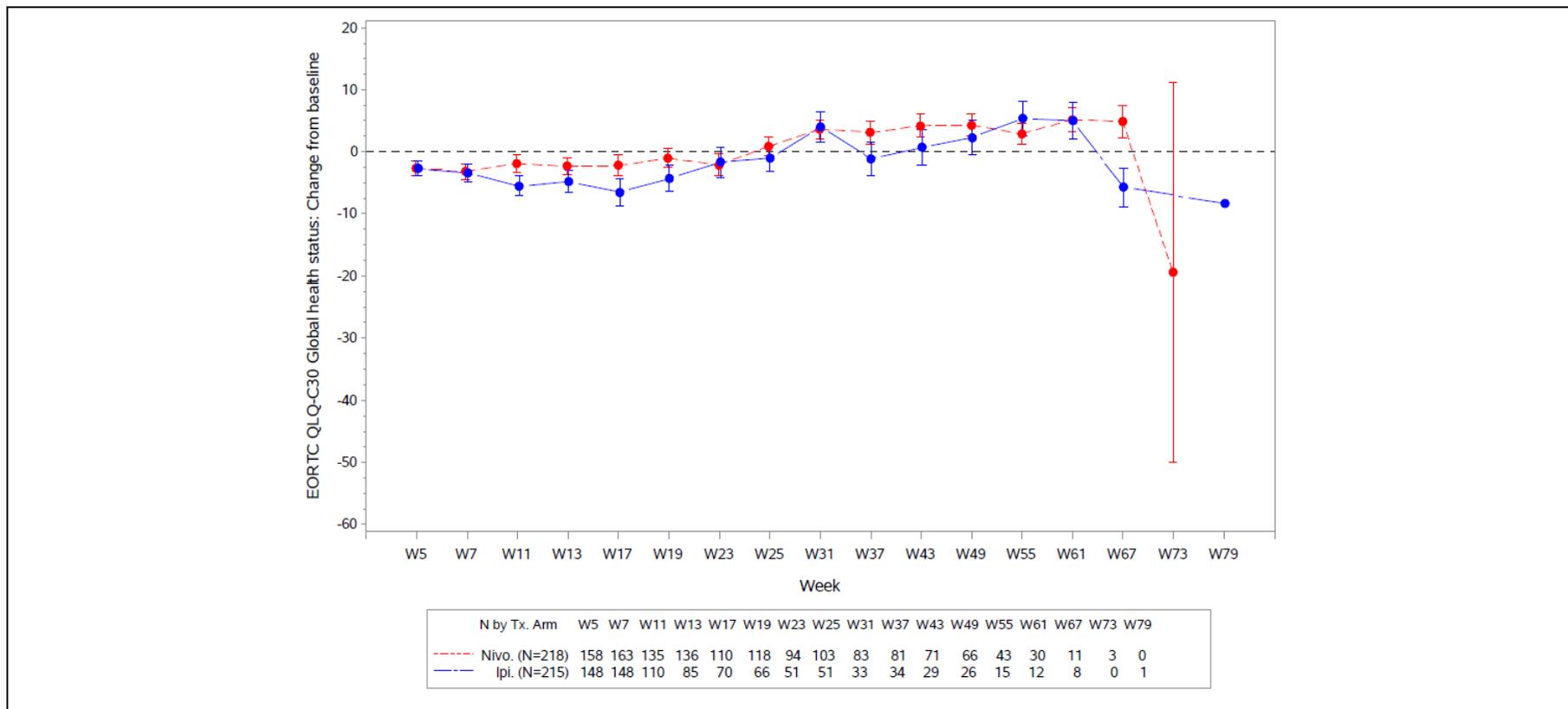


Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2)

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

4.3.1.3.3.1.4 Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

Tabelle 4-88: Operationalisierung von generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

Studie	Operationalisierung
CA209-067	<p>Bewertung der generischen Lebensqualität anhand des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens mit folgendem Summen-Score und Subskalen (Domänen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Index-Wert (utility score) • Beweglichkeit/Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerz/körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit • EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) <p>Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als mittlere Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2), den Überlebensvisiten alle 3 Monate bis 1 Jahr nach Therapieende sowie alle 6 Monate danach. <p>Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen unter Nivolumab vs. Komparator inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab vs. Komparator wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeitlicher Verlauf der mittleren Änderung zum Ausgangswert des Index-Wertes. ▪ Zeitlicher Verlauf der mittleren Änderung zum Ausgangswert des visuellen Analogskalenwertes

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für generische Lebensqualität (EQ-5D) in CA209-067

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen (Tabelle 4-90). Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Daher wird das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft. Es ist zu beachten, dass in das Modell alle Patienten eingehen, die Daten zu Studienbeginn und mindestens einem Nachfolzeitpunkt haben.

Tabelle 4-90: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (Vergleich A2-2)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anzahl der Patienten unter Nivo bzw. Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der auswertbaren Patienten	
	Nivo	Ipi	Nivo	Ipi	Nivo	Ipi
Studienbeginn	186	175	218	215	85,3%	81,4%
Woche 5	157	147	210	207	74,8%	71,0%
Woche 7	163	147	202	204	80,7%	72,1%
Woche 11	135	110	188	166	71,8%	66,3%
Woche 13	136	85	177	139	76,8%	61,2%
Woche 17	110	70	159	109	69,2%	64,2%
Woche 19	117	67	146	99	80,1%	67,7%
Woche 23	94	51	133	82	70,7%	62,2%
Woche 25	103	51	130	78	79,2%	65,4%
Woche 31	83	33	116	59	71,6%	55,9%
Woche 37	81	34	111	50	73,0%	68,0%
Woche 43	71	29	106	44	67,0%	65,9%
Woche 49	66	26	95	38	69,5%	68,4%
Woche 55	43	15	70	29	61,4%	51,7%
Woche 61	30	12	46	17	65,2%	70,6%
Woche 67	11	8	17	10	64,7%	80,0%
Woche 73	3	0	4	3	75,0%	0,0%
Woche 79		1		2		50,0%

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

Tabelle 4-91: Ergebnisse für die Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-067 (Fragestellung A2-2, MMRM)

EQ-5D	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	170	0,796 (0,236)	0,029 (0,034)	164	0,803 (0,226)	0,002 (0,034)	0,028 (0,004; 0,051) 0,020	0,063 (-0,151; 0,277)
Beweglichkeit/Mobilität	170	1,19 (0,41)	-0,05 (0,07)	164	1,22 (0,43)	-0,05 (0,07)	0,00 (-0,04; 0,05) 0,934	0,00 (-0,21; 0,22)
Selbstversorgung	170	1,07 (0,30)	-0,02 (0,05)	164	1,04 (0,22)	0,00 (0,05)	-0,02 (-0,05; 0,01) 0,189	-0,04 (-0,25; 0,18)
Alltägliche Tätigkeiten	170	1,27 (0,50)	0,10 (0,08)	164	1,33 (0,56)	0,15 (0,08)	-0,05 (-0,11; 0,00) 0,065	-0,05 (-0,26; 0,16)
Schmerz/körperliche Beschwerden	170	1,49 (0,58)	-0,06 (0,09)	164	1,50 (0,57)	0,02 (0,09)	-0,08 (-0,14; -0,02) 0,008	-0,07 (-0,28; 0,14)
Angst/Niedergeschlagenheit	170	1,41 (0,55)	-0,22 (0,08)	164	1,38 (0,51)	-0,16 (0,08)	-0,06 (-0,11; -0,00) 0,036	-0,06 (-0,27; 0,16)
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)	170	75,9 (18,0)	-4,8 (3,2)	164	75,5 (18,4)	-6,7 (3,2)	1,8 (-0,4; 4,0) 0,106	0,0 (-0,2; 0,3)

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

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

Für die Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D zeigten sich folgende Ergebnisse, wobei eine positive adjustierte mittlere Differenz (Nivolumab minus Ipilimumab) einen Vorteil für Nivolumab anzeigt:

Beim EQ-5D-Index-Wert (utility score) sowie bei Angst/Niedergeschlagenheit zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Bei Schmerz/körperlichen Beschwerden zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab. Diese Ergebnisse waren jedoch gemäß der Relevanzschwelle für Hedges' g von 0,2 bzw. -0,2 nicht klinisch relevant. Bei allen anderen Skalen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In einer Sensitivitätsanalyse wird der zeitliche Verlauf der Änderung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) gegenüber Studienbeginn laut ANCOVA-Modell dargestellt (Abbildung 11). In beiden Behandlungsgruppen schwankt der EQ-5D-Index-Wert stark und erreicht nach Woche 49 jeweils deutlich höhere Werte als zu Studienbeginn. Die Patientenzahlen sind jedoch nach Woche 49 insbesondere in der Ipilimumab-Gruppe zu gering für valide vergleichende Aussagen. In den Wochen 31, 37 und 43 war die Verbesserung in der Nivolumab-Gruppe deutlich höher als in der Ipilimumab-Gruppe.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wird der zeitliche Verlauf des EQ-5D-VAS (visueller Analogskalenwert) laut ANCOVA-Modell dargestellt (Abbildung 12). In beiden Behandlungsgruppen schwankt der EQ-5D-VAS. Während in der Nivolumab-Gruppe ab Woche 19 insgesamt höhere Werte als zu Studienbeginn erreicht werden, ist dies stark schwankend in der Ipilimumab-Gruppe erst ab Woche 23 der Fall. Die Patientenzahlen sind jedoch nach Woche 49 insbesondere in der Ipilimumab-Gruppe zu gering für valide vergleichende Aussagen.

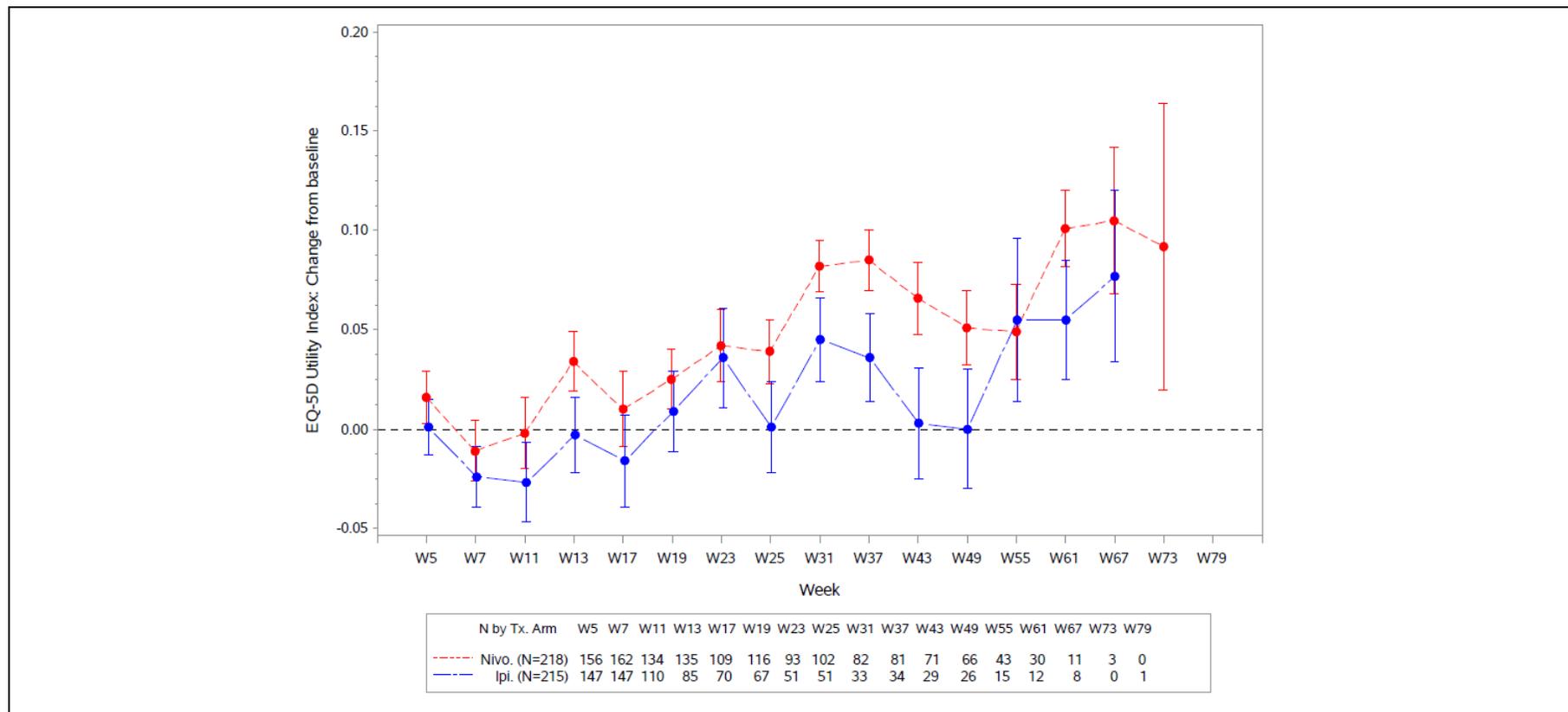


Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Vergleich A2-2) Änderung gegenüber Studienbeginn inkl. Standardfehler lt. ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

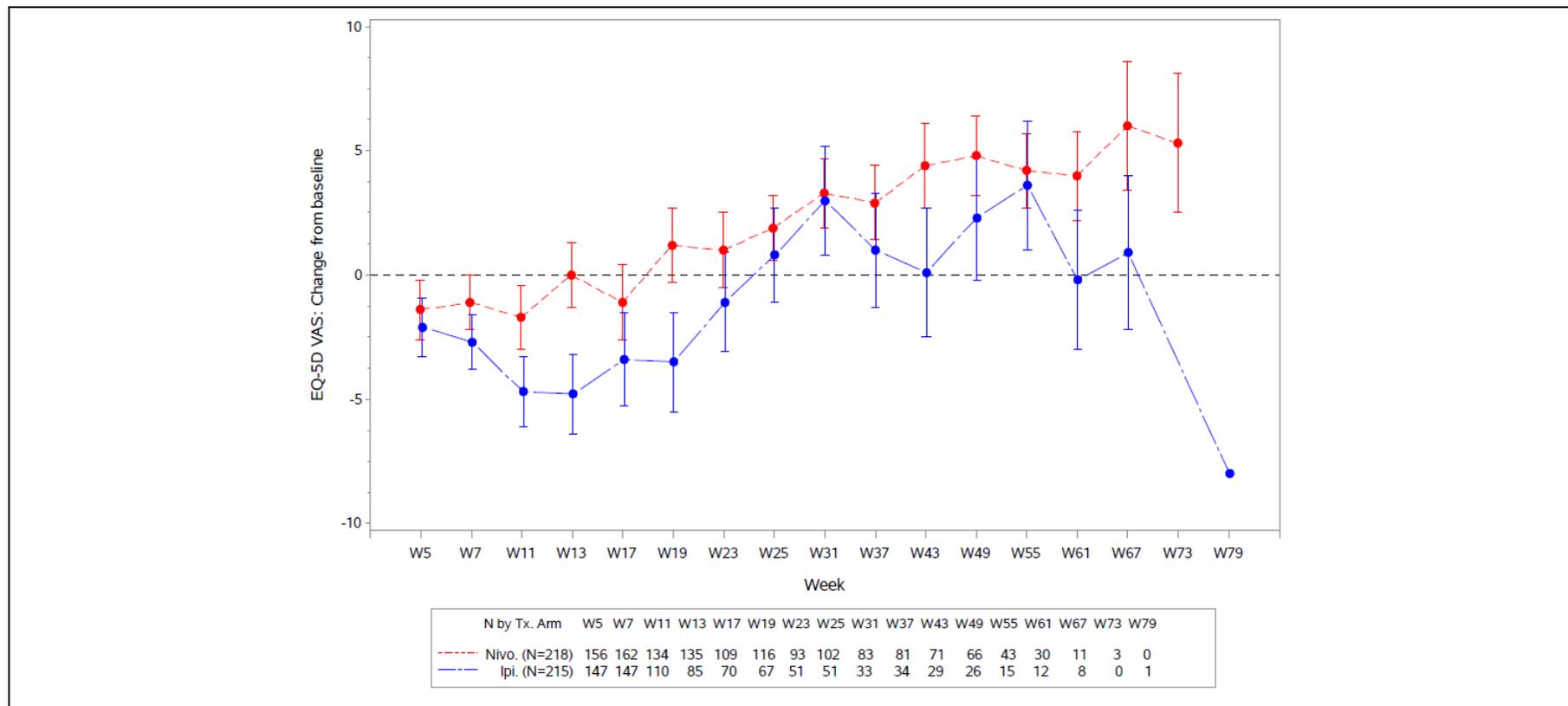


Abbildung 12: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS (visueller Analogskalenwert) aus CA209-067 (Vergleich A2-2) Änderung gegenüber Studienbeginn inkl. Standardfehler lt. ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

4.3.1.3.3.1.5 Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-92: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)

Studie	Operationalisierung
CA209-067	<p>Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE): Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 30 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat.</p> <p>Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Es werden die Ergebnisse zu folgenden UEs dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches UE Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation, und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. • UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) • Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis <ul style="list-style-type: none"> - zum Tod führte - lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) - eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte - eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war - ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). <p>Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.</p> <p>Nach Vorgabe des Sponsors (B-MS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.</p> <p>Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="450 236 1973 300">SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an B-MS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.</p> <ul data-bbox="405 309 1962 373" style="list-style-type: none">• UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <p data-bbox="405 379 1980 443">Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.</p> <p data-bbox="405 450 1061 481">Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 17.1.</p> <p data-bbox="405 488 1794 520">Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p> <p data-bbox="405 564 636 596">Sensitivitätsanalyse</p> <ul data-bbox="405 603 1133 635" style="list-style-type: none">• Patienten mit unerwünschtem Ereignis pro 1000 Patientenjahre <p data-bbox="405 641 1240 673">Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung des Sicherheitsprofils</p> <ul data-bbox="405 679 1402 759" style="list-style-type: none">• Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW)• Zeit bis zum ersten Auftreten von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (irUE)

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte Verträglichkeit (UE) in CA209-067

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Jegliches UE

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (99,5 % im Nivolumab-Arm sowie 98,6 % im Ipilimumab-Arm). Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Ipilimumab-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

UE Grad 3-4

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (99,5 % im Nivolumab-Arm sowie 98,6 % im Ipilimumab-Arm). Die Behandlungsdauer ist im

Nivolumab-Arm länger als im Ipilimumab-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Schwerwiegende UE (SUE)

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (99,5 % im Nivolumab-Arm sowie 98,6 % im Ipilimumab-Arm). Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Ipilimumab-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Therapieabbruch wegen UE

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (99,5 % im Nivolumab-Arm sowie 98,6 % im Ipilimumab-Arm). Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Ipilimumab-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo				Ipi				Nivo vs. Ipi		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR ⁽¹⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	215	214 (99,5)	1 (0,5)	0,36 (0,26; 0,46)	215	213 (99,1)	2 (0,9)	0,36 (0,30; 0,46)	0,90 (0,74; 1,09)	0,2566	0
UE Grad 3-4	215	98 (45,6)	117 (54,4)	12,32 (7,43; N.A.)	215	127 (59,1)	88 (40,9)	3,58 (2,69; 5,29)	0,58 (0,45; 0,76)	<0,0001	8,74
schwerwiegende UE	215	78 (36,3)	137 (63,7)	15,21 (14,13; N.A.)	215	114 (53,0)	101 (47,0)	5,49 (3,32; 7,13)	0,53 (0,39; 0,71)	<0,0001	9,72
Therapieabbruch wegen UE	215	29 (13,5)	186 (86,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	215	45 (20,9)	170 (79,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,53 (0,33; 0,86)	0,0082	N.A.

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

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

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE zeigten sich gegenüber Ipilimumab in CA209-067 hoch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab bei UE Grad 3-4, schwerwiegenden UE sowie UE, die zum Abbruch der Therapie führten. Die Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichem UE war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-95: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahre

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo		Ipi		Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahre	N	Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahre	IDR [95 %-KI] ⁽¹⁾	p-Wert ⁽¹⁾
Jegliches UE	215	15755,6	215	19932,9	0,79 (0,65; 0,96)	0,0193
UE Grad 3-4	215	810,9	215	1623,9	0,50 (0,38; 0,65)	<0,0001
schwerwiegende UE	215	592,1	215	1367,8	0,43 (0,32; 0,58)	<0,0001
Therapieabbruch wegen UE	215	192,4	215	427,7	0,45 (0,27; 0,74)	0,0012

IDR = Inzidenzdichte-Verhältnis; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) IDR wurde über ein exaktes Poisson Modell stratifiziert nach PD-L1 Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS ermittelt.

Die Sensitivitätsanalyse der Inzidenzdichten bestätigt die Ergebnisse der Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses. Hier zeigt sich sogar zusätzlich für jegliches UE ein signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab.

Tabelle 4-96: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkte Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des NW

NW bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo				Ipi				Nivo vs. Ipi		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten NW in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten NW in Monaten [95 %-KI]	HR ⁽¹⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliche NW	215	174 (80,9)	41 (19,1)	0,72 (0,66; 1,15)	215	185 (86,0)	30 (14,0)	0,72 (0,53; 0,85)	0,79 (0,64; 0,97)	0,0254	0
NW Grad 3-4	215	33 (15,3)	182 (84,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	215	61 (28,4)	154 (71,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,42 (0,27; 0,64)	<0,0001	N.A.
schwerwiegende NW	215	13 (6,0)	202 (94,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	215	51 (23,7)	164 (76,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,21 (0,12; 0,39)	<0,0001	N.A.
Therapieabbruch wegen NW	215	14 (6,5)	201 (93,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	215	32 (14,9)	183 (85,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,36 (0,19; 0,68)	0,0010	N.A.

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

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

Es zeigte sich für die Zeit bis zum ersten Auftreten jeglicher NW ein signifikanter und bei den übrigen Arten von NW jeweils ein hoch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Ipilimumab.

Tabelle 4-97: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE) aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des irUE

irUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo				Ipi				Nivo vs. Ipi		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR ⁽¹⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches irUE	215	161 (74,9)	54 (25,1)	1,54 (1,35; 2,40)	215	184 (85,6)	31 (14,4)	0,85 (0,72; 1,08)	0,62 (0,50; 0,77)	<0,0001	0,69
irUE nach MedDRA-Kategorie (Version 17.1)											
Endokrine irUE	215	31 (14,4)	184 (85,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	215	21 (9,8)	194 (90,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,24 (0,71; 2,17)	0,4521	N.A.
Gastrointestinale irUE	215	67 (31,2)	148 (68,8)	N.A. (13,11; N.A.)	215	108 (50,2)	107 (49,8)	4,01 (2,63; N.A.)	0,47 (0,34; 0,63)	<0,0001	N.A.
Hepatische irUE	215	25 (11,6)	190 (88,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	215	26 (12,1)	189 (87,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,87 (0,50; 1,51)	0,6170	N.A.
Pulmonale irUE	215	4 (1,9)	211 (98,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	215	6 (2,8)	209 (97,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,59 (0,17; 2,10)	0,4098	N.A.
Renale irUE	215	7 (3,3)	208 (96,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	215	9 (4,2)	206 (95,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,69 (0,25; 1,85)	0,4559	N.A.
irUE der Haut	215	115 (53,5)	100 (46,5)	5,26 (3,78; 7,66)	215	134 (62,3)	81 (37,7)	1,87 (1,41; 2,17)	0,62 (0,48; 0,80)	0,0002	3,39
Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktion (irUE)	215	11 (5,1)	204 (94,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	215	9 (4,2)	206 (95,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,16 (0,48; 2,81)	0,7429	N.A.
irUE Grad 3-4	215	28 (13,0)	187 (87,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	215	56 (26,0)	159 (74,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,42 (0,27; 0,67)	0,0001	N.A.

irUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo				Ipi				Nivo vs. Ipi		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR ⁽¹⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
schwerwiegende irUE	215	13 (6,0)	202 (94,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	215	48 (22,3)	167 (77,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,23 (0,12; 0,42)	<0,0001	N.A.
Therapieabbruch wegen irUE	215	9 (4,2)	206 (95,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	215	30 (14,0)	185 (86,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,25 (0,12; 0,53)	0,0001	N.A.

AD = Absolute Differenz der Mediane; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; irUE = immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis

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

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (irUE) zeigten sich für jegliches irUE, gastrointestinale irUE, irUE der Haut, irUE Grad 3-4, schwerwiegende irUE sowie irUE, die zum Therapieabbruch führten, jeweils hoch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab gegenüber Ipilimumab.

Bei endokrinen irUE, hepatischen irUE, pulmonalen irUE, renalen irUE sowie bei Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktion (irUE) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.3.2 Subgruppenanalysen – CA209-067

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

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppenanalysen

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Subgruppen inkl. der a priori geplanten Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-98: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-067)

Subgruppenmerkmal (CA209-067)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte ^(a)	Verträglichkeitsendpunkte ^(b)
PD-L1 Status ^(c)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ positiv ▪ negativ / nicht quantifizierbar 	a priori geplant	post hoc
Metastasierung zu Studienbeginn	<ul style="list-style-type: none"> ▪ M0 / M1a / M1b ▪ M1c 	a priori geplant	post hoc
Altersgruppe I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre 	a priori geplant	post hoc
Altersgruppe II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 - < 75 Jahre ▪ ≥ 75 Jahre 	a priori geplant	a priori geplant
Altersgruppe III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 - < 75 Jahre 	n.d.	post hoc

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

Subgruppenmerkmal (CA209-067)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte ^(a)	Verträglichkeitsendpunkte ^(b)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 75 - < 85 Jahre ▪ ≥ 85 Jahre 		
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ männlich ▪ weiblich 	a priori geplant	a priori geplant
Rasse I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ afroamerikanisch ▪ asiatisch ▪ andere 	a priori geplant	a priori geplant
Rasse II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ andere 	post hoc	post hoc
Region	<ul style="list-style-type: none"> ▪ USA ▪ Europäische Union ▪ Australien ▪ Rest der Welt 	a priori geplant	a priori geplant
ECOG Performance Status	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 ▪ 1 	a priori geplant	post hoc
Hirnmetastasen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	post hoc
Raucher	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	n.d.
Serumspiegel der LDH I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ \leq ULN ▪ $>$ ULN 	a priori geplant	n.d.
Serumspiegel der LDH II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\leq 2 * ULN$ ▪ $> 2 * ULN$ 	a priori geplant	n.d.
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ neoadjuvant ▪ adjuvant 	a priori geplant	n.d.

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

Subgruppenmerkmal (CA209-067)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte ^(a)	Verträglichkeitsendpunkte ^(b)
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 6 Monate ▪ ≥ 6 Monate 	a priori geplant	n.d.
Stadium der Erkrankung nach AJCC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ III ▪ IV 	a priori geplant	post hoc
Behandlungsdauer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 1 Monat ▪ > 1 - ≤ 3 Monate ▪ > 3 - ≤ 6 Monate ▪ > 6 - ≤ 12 Monate ▪ > 12 Monate 	n.d.	post hoc
<p>(a) Progressionsfreies Überleben (PFS), krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30), gesundheitsbedingte Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), generische Lebensqualität (EQ-5D).</p> <p>(b) Unerwünschte Ereignisse (UE); UE Grad 3-4; schwerwiegende UE; UE, die zum Therapieabbruch führten.</p> <p>(c) Beim Endpunkt PFS wurden Subgruppenanalysen mit der Datenquelle IVRS durchgeführt.</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EMA = European Medicines Agency; IVRS = Interactive Voice Response System; LDH = Laktatdehydrogenase; n.d. = nicht durchgeführt (weder a priori geplant noch post hoc); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p>			

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Der Trennpunkt für eine positive PD-L1-Expression (≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbungen) war a priori festgelegt und orientiert sich an der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (65).

Der Trennpunkt bei Altersgruppe I orientiert sich an sozialrechtlichen Gegebenheiten (2). Die Trennpunkte bei Altersgruppe II waren a priori festgelegt und orientieren sich an der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien (66).

Die Trennpunkte bei Altersgruppe III sowie bei Behandlungsdauer wurden von der EMA im Rahmen einer zusätzlichen Anforderung von Subgruppenanalysen bei den Verträglichkeitsendpunkten bei den Studien CA209-066 und 037 vorgegeben.

Die Trennpunkte bei Serumspiegel der LDH I sowie der LDH II waren a priori festgelegt und orientieren sich an gebräuchlichen Einteilungen bei diesem Prognosefaktor im Anwendungsgebiet (12).

Begründung, dass keine Meta-Analysen durchgeführt werden

Es liegt nur eine RCT (CA209-067) zum direkten Vergleich von Nivolumab versus Ipilimumab vor. Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle untersuchten Endpunkte.

4.3.1.3.3.2.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität

Gesamtüberleben (OS) war nicht Gegenstand der Analyse zum finalen PFS-Datenschnitt. Daher konnten keine Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS durchgeführt werden. Daher werden Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) präsentiert.

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-067 (Vergleich A2-2)

Progressionsfreies Überleben (PFS) Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95% KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	216	118 (54,6)	7,06 (4,21; 10,18)	218	170 (78,0)	2,83 (2,76; 3,09)	0,52 (0,41; 0,66) < 0,0001	
PD-L1 Status lt. IVRS								0,5346
positiv	90	40 (44,4)	N.A. (8,34; N.A.)	93	63 (67,7)	4,11 (2,79; 5,52)	0,45 (0,30; 0,67) < 0,0001	
negativ / nicht quantifizierbar	126	78 (61,9)	2,96 (2,79; 6,14)	125	107 (85,6)	2,79 (2,66; 2,83)	0,57 (0,42; 0,76) 0,0001	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,4143
M0 / M1a / M1b	89	39 (43,8)	N.A. (5,39; N.A.)	86	67 (77,9)	3,15 (2,79; 5,03)	0,45 (0,30; 0,66) < 0,0001	

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

Progressionsfreies Überleben (PFS) Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95% KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
M1c	127	79 (62,2)	5,32 (2,79; 8,87)	132	103 (78,0)	2,79 (2,73; 2,83)	0,57 (0,42; 0,76) 0,0001	
Altersgruppe I								0,6293
< 65 Jahre	120	67 (55,8)	5,49 (2,83; 9,46)	113	85 (75,2)	2,79 (2,73; 2,83)	0,56 (0,40; 0,77) 0,0003	
≥ 65 Jahre	96	51 (53,1)	8,90 (5,13; N.A.)	105	85 (81,0)	3,12 (2,76; 4,14)	0,47 (0,33; 0,67) < 0,0001	
Altersgruppe II								0,8113
< 65 Jahre	120	67 (55,8)	5,49 (2,83; 9,46)	113	85 (75,2)	2,79 (2,73; 2,83)	0,56 (0,40; 0,77) 0,0003	
≥ 65 - < 75 Jahre	64	33 (51,6)	11,30 (4,34; N.A.)	66	58 (87,9)	2,83 (2,66; 4,01)	0,37 (0,24; 0,57) < 0,0001	
≥ 75 Jahre	32	18 (56,3)	6,60 (2,69; N.A.)	39	27 (69,2)	4,04 (2,79; 6,97)	0,70 (0,39; 1,28) 0,2507	
Geschlecht								0,1500*
männlich	140	71 (50,7)	9,46 (5,39; N.A.)	145	110 (75,9)	2,96 (2,79; 3,48)	0,45 (0,33; 0,61) < 0,0001	
weiblich	76	47 (61,8)	3,22 (2,69; 7,89)	73	60 (82,2)	2,79 (2,69; 3,09)	0,66 (0,45; 0,98) 0,0369	
Rasse I								0,1908*
weiß	210	115 (54,8)	6,93 (4,21; 11,30)	208	160 (76,9)	2,83 (2,79; 3,29)	0,53 (0,42; 0,68) < 0,0001	
afroamerikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

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

Progressionsfreies Überleben (PFS) Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95% KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
asiatisch	2	1 (50,0)	2,60 (N.A.; N.A.)	5	5 (100,0)	3,02 (2,60; 6,97)	> 99,99 ($< 0,01$; N.A.) 0,1573	
andere	4	2 (50,0)	N.A. (2,83; N.A.)	4	4 (100,0)	2,60 (1,91; 2,63)	$< 0,01$ ($< 0,01$; N.A.) 0,0069	
Rasse II								0,3668
weiß	210	115 (54,8)	6,93 (4,21; 11,30)	208	160 (76,9)	2,83 (2,79; 3,29)	0,53 (0,42; 0,68) $< 0,0001$	
andere	6	3 (50,0)	8,34 (2,60; N.A.)	9	9 (100,0)	2,63 (1,91; 3,06)	0,22 (0,05; 1,04) 0,0337	
Region								0,2814
USA	52	29 (55,8)	6,14 (2,83; 14,29)	50	37 (74,0)	5,11 (2,83; 7,13)	0,74 (0,45; 1,20) 0,2138	
Europäische Union	107	62 (57,9)	5,39 (2,83; 9,46)	114	91 (79,8)	2,76 (2,66; 2,83)	0,47 (0,34; 0,66) $< 0,0001$	
Australien	30	12 (40,0)	N.A. (6,93; N.A.)	33	27 (81,8)	2,83 (2,63; 4,30)	0,30 (0,15; 0,60) 0,0003	
Rest der Welt	27	15 (55,6)	7,06 (2,73; N.A.)	21	15 (71,4)	3,06 (2,60; 4,14)	0,68 (0,33; 1,41) 0,3068	
ECOG Performance Status								0,6969
0	154	81 (52,6)	8,87 (5,13; 14,29)	150	114 (76,0)	2,92 (2,79; 3,94)	0,49 (0,37; 0,66) $< 0,0001$	

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

Progressionsfreies Überleben (PFS) Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95% KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
1	61	36 (59,0)	4,86 (2,63; 10,18)	68	56 (82,4)	2,76 (2,60; 3,06)	0,59 (0,38; 0,90) 0,0123	
Hirnmetastasen								0,6473
ja	6	3 (50,0)	N.A. (0,62; N.A.)	10	7 (70,0)	2,60 (1,74; N.A.)	0,54 (0,14; 2,16) 0,3795	
nein	210	115 (54,8)	6,93 (4,21; 10,18)	208	163 (78,4)	2,83 (2,76; 3,09)	0,52 (0,41; 0,66) < 0,0001	
Raucher								0,2517
ja	92	53 (57,6)	6,14 (2,79; 11,30)	99	74 (74,7)	3,06 (2,76; 4,21)	0,62 (0,44; 0,89) 0,0084	
nein	113	61 (54,0)	7,89 (4,17; N.A.)	111	90 (81,1)	2,79 (2,69; 3,02)	0,47 (0,34; 0,66) < 0,0001	
Serumspiegel der LDH I								0,7994
≤ ULN	132	65 (49,2)	11,30 (6,14; N.A.)	130	98 (75,4)	3,48 (2,83; 4,24)	0,49 (0,36; 0,67) < 0,0001	
> ULN	79	52 (65,8)	2,79 (2,60; 5,39)	83	71 (85,5)	2,63 (2,56; 2,76)	0,58 (0,40; 0,83) 0,0027	
Serumspiegel der LDH II								0,3727
≤ 2 * ULN	183	93 (50,8)	9,46 (5,39; N.A.)	191	150 (78,5)	2,94 (2,79; 3,94)	0,47 (0,36; 0,61) < 0,0001	
> 2 * ULN	28	24 (85,7)	2,53 (1,68; 2,76)	22	19 (86,4)	2,60 (2,07; 2,66)	0,71 (0,37; 1,37) 0,3276	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie								N.A.

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

Progressionsfreies Überleben (PFS) Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95% KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
neoadjuvant	1	1 (100,0)	2,63 (N.A.; N.A.)	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
adjuvant	48	32 (66,7)	4,04 (2,79; 8,90)	41	31 (75,6)	2,79 (2,60; 3,02)	0,55 (0,33; 0,91) 0,0171	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie								0,1305*
< 6 Monate	11	8 (72,7)	2,79 (2,37; 4,17)	14	11 (78,6)	2,53 (1,58; 2,66)	0,31 (0,12; 0,82) 0,0131	
≥ 6 Monate	36	24 (66,7)	5,62 (2,79; 11,30)	26	19 (73,1)	3,02 (2,76; 5,72)	0,65 (0,35; 1,20) 0,1689	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,5432
III	21	9 (42,9)	N.A. (2,96; N.A.)	15	11 (73,3)	2,76 (2,60; 10,41)	0,39 (0,16; 0,94) 0,0323	
IV	195	109 (55,9)	6,93 (3,94; 10,18)	203	159 (78,3)	2,83 (2,76; 3,09)	0,53 (0,42; 0,68) < 0,0001	
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PFS = Progressionsfreies Überleben</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte < 0,05 mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt PFS

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Rasse I sowie Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion. Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Bei den drei Subgruppen mit Hinweis auf eine Interaktion lagen ausschließlich quantitative Interaktionen vor. Die Ergebnisse sind konsistent zum Ergebnis für die Gesamtpopulation. Teilweise waren aufgrund der kleineren Patientenzahlen in den einzelnen Ausprägungen der Subgruppe die Konfidenzintervalle erwartungsgemäß etwas breiter, dies trifft insbesondere auf die Rasse „asiatisch“ zu, es liegen aber homogene Ergebnisse vor. Daher wird der Zusatznutzen ausschließlich auf Basis der Ergebnisse zur Gesamtpopulation abgeleitet.

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

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	171	22,4 (20,4)	-0,7 (3,5)	165	23,2 (22,1)	2,5 (3,6)	-3,3 (-5,7; -0,8) 0,009	-0,1 (-0,3; 0,1)	
PD-L1 Status									0,473
positiv	75	19,1 (19,0)	-1,8 (3,7)	68	23,2 (23,3)	2,5 (3,8)	-4,3 (-7,9; -0,6) 0,023	-0,1 (-0,5; 0,2)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	25,0 (21,1)	0,3 (3,6)	97	23,3 (21,5)	2,8 (3,6)	-2,5 (-5,7; 0,8) 0,145	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,395
M0 / M1a / M1b	71	20,3 (16,2)	-3,1 (3,7)	67	18,4 (21,7)	1,3 (3,7)	-4,5 (-8,1; -0,8) 0,018	-0,1 (-0,5; 0,2)	
M1c	100	23,9 (22,9)	1,3 (3,6)	98	26,5 (22,0)	3,6 (3,7)	-2,3 (-5,6; 1,0) 0,170	-0,1 (-0,3; 0,2)	
Altersgruppe I									0,440
< 65 Jahre	98	23,4 (19,9)	-1,2 (3,6)	89	23,1 (23,0)	3,1 (3,6)	-4,2 (-7,5; -0,9) 0,012	-0,1 (-0,4; 0,2)	
≥ 65 Jahre	73	21,2 (21,0)	-0,4 (3,7)	76	23,4 (21,2)	1,9 (3,7)	-2,3 (-5,9; 1,3) 0,215	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Altersgruppe II									0,594
< 65 Jahre	98	23,4 (19,9)	-1,2 (3,6)	89	23,1 (23,0)	3,0 (3,6)	-4,2 (-7,5; -0,9) 0,012	-0,1 (-0,4; 0,2)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	19,3 (20,8)	-1,9 (3,8)	51	22,7 (20,6)	-0,5 (3,8)	-1,4 (-5,8; 3,0) 0,521	-0,1 (-0,4; 0,3)	

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

EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	23	25,1 (21,5)	2,9 (4,1)	25	24,9 (22,7)	7,0 (4,2)	-4,1 (-10,4; 2,2) 0,202	-0,2 (-0,8; 0,4)	
Geschlecht									0,299
männlich	115	20,2 (18,5)	-2,8 (3,5)	112	24,3 (23,4)	-0,5 (3,6)	-2,3 (-5,3; 0,7) 0,126	-0,1 (-0,3; 0,2)	
weiblich	56	27,0 (23,3)	0,7 (3,8)	53	21,0 (19,3)	5,9 (3,8)	-5,1 (-9,5; -0,8) 0,020	-0,2 (-0,6; 0,2)	
Rasse I									0,604
weiß	166	22,3 (20,3)	3,9 (2,3)	160	23,1 (22,3)	7,1 (2,3)	-3,2 (-5,7; -0,7) 0,012	-0,1 (-0,3; 0,1)	
asiatisch	1	33,3 (N.A.)	-10,5 (10,6)	2	22,2 (31,4)	6,9 (10,2)	-17,4 (-45,3; 10,5) 0,221	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	25,0 (29,2)	-2,6 (5,8)	3	29,6 (6,4)	-0,4 (7,5)	-2,2 (-19,8; 15,3) 0,802	-0,2 (-1,4; 1,1)	
Rasse II									0,670
weiß	166	22,3 (20,3)	4,0 (2,3)	160	23,1 (22,3)	7,1 (2,3)	-3,2 (-5,6; -0,7) 0,013	-0,1 (-0,3; 0,1)	
andere	5	26,7 (25,6)	-4,3 (5,2)	5	26,7 (16,9)	2,1 (6,2)	-6,4 (-21,2; 8,3) 0,394	-0,5 (-1,6; 0,7)	
Region									0,107*
USA	43	17,3 (20,9)	-3,1 (3,8)	39	17,4 (18,2)	-1,6 (3,9)	-1,5 (-6,5; 3,4) 0,549	-0,1 (-0,5; 0,4)	
Europäische Union	75	22,4 (20,2)	-0,9 (3,8)	82	25,3 (24,7)	1,7 (3,9)	-2,6 (-6,2; 1,1) 0,167	-0,1 (-0,4; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Australien	29	31,0 (21,3)	-4,5 (3,9)	27	28,8 (21,4)	5,5 (4,0)	-9,9 (-15,9; -4,0) 0,001	-0,5 (-1,0; 0,1)	
Rest der Welt	24	21,3 (16,0)	4,0 (4,1)	17	17,6 (14,7)	4,4 (4,2)	-0,4 (-7,4; 6,6) 0,909	-0,0 (-0,6; 0,6)	
ECOG Performance Status									0,020**
0	127	18,7 (17,6)	-1,4 (3,5)	114	18,6 (20,3)	0,2 (3,6)	-1,5 (-4,4; 1,3) 0,291	-0,0 (-0,3; 0,2)	
1	44	33,1 (24,0)	-1,9 (3,8)	51	33,6 (22,7)	6,3 (3,9)	-8,2 (-13,1; -3,4) <0,001	-0,3 (-0,7; 0,1)	
Hirnmetastasen									0,803
ja	4	19,4 (16,7)	-3,6 (5,8)	5	28,9 (25,6)	1,5 (6,2)	-5,1 (-19,8; 9,6) 0,496	-0,3 (-1,5; 0,8)	
nein	167	22,5 (20,5)	1,4 (3,2)	160	23,1 (22,1)	4,6 (3,2)	-3,2 (-5,7; -0,7) 0,012	-0,1 (-0,3; 0,1)	
Raucher									0,040**
ja	76	22,2 (21,5)	1,0 (3,7)	79	24,5 (23,8)	1,4 (3,7)	-0,4 (-4,1; 3,2) 0,822	-0,0 (-0,3; 0,3)	
nein	95	22,6 (19,5)	-1,9 (3,5)	86	22,1 (20,6)	3,7 (3,6)	-5,6 (-9,0; -2,3) <0,001	-0,2 (-0,5; 0,1)	
Serumspiegel der LDH I									0,704
≤ ULN	110	17,3 (15,8)	-1,4 (3,7)	103	20,5 (22,0)	1,5 (3,7)	-2,9 (-5,9; 0,2) 0,064	-0,1 (-0,3; 0,2)	
> ULN	61	31,7 (24,2)	1,9 (3,9)	62	27,8 (21,8)	5,8 (3,9)	-4,0 (-8,5; 0,6) 0,087	-0,1 (-0,5; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,018**
≤ 2 * ULN	152	20,8 (19,8)	-2,8 (3,6)	152	22,4 (22,1)	0,1 (3,6)	-2,9 (-5,4; -0,4) 0,024	-0,1 (-0,3; 0,2)	
> 2 * ULN	19	35,1 (21,0)	8,0 (4,4)	13	32,5 (22,0)	23,6 (5,4)	-15,5 (-25,7; -5,4) 0,003	-0,8 (-1,5; -0,1)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,505
neoadjuvant	1	22,2 (N.A.)	0,6 (16,7)	1	11,1 (N.A.)	-19,6 (17,9)	20,2 (-22,5; 62,9) 0,352	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	20,8 (21,4)	-0,0 (8,3)	29	22,2 (19,5)	-5,7 (8,7)	5,7 (-0,8; 12,2) 0,085	0,1 (-0,4; 0,6)	
Fehlende Patienten	130	22,9 (20,2)	N.A. (N.A.)	135	23,5 (22,8)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,851
< 6 Monate	9	14,8 (21,5)	1,1 (8,8)	10	25,6 (14,9)	-4,2 (10,1)	5,3 (-7,1; 17,8) 0,401	0,2 (-0,7; 1,0)	
≥ 6 Monate	30	23,3 (21,3)	0,1 (9,0)	18	21,6 (21,7)	-6,6 (9,1)	6,7 (-1,1; 14,6) 0,094	0,1 (-0,4; 0,7)	
Fehlende Patienten	132	22,7 (20,1)	N.A. (N.A.)	137	23,3 (22,7)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,434
III	14	22,2 (19,5)	0,1 (4,3)	11	18,2 (21,8)	6,7 (4,8)	-6,6 (-15,2; 2,1) 0,136	-0,4 (-1,2; 0,4)	
IV	157	22,4 (20,5)	-2,5 (3,5)	154	23,6 (22,2)	0,4 (3,5)	-2,9 (-5,5; -0,4) 0,024	-0,1 (-0,3; 0,2)	

EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach ECOG Performance Status, Raucher und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach Region ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Bei Patienten mit ECOG Performance Status 1 zeigte sich zwar ein statistisch signifikantes Ausmaß der Fatigue-Reduktion durch Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $> -0,2$). Bei Nichtrauchern zeigte sich gegenüber Rauchern zwar ein statistisch signifikantes Ausmaß der Fatigue-Reduktion durch Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $> -0,2$). Das statistisch signifikante Ausmaß der Fatigue-Reduktion durch Nivolumab war bei Patienten mit LDH $> 2 * ULN$ zwar erheblich größer als das statistisch signifikante Ausmaß bei Patienten mit LDH $< 2 * ULN$, jedoch nicht klinisch

relevant (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' $g > -0,2$). Bei Patienten in der Region Australien zeigte sich zwar ein statistisch signifikantes Ausmaß der Fatigue-Reduktion durch Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' $g > -0,2$).

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

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	171	4,1 (10,0)	1,4 (2,0)	165	3,5 (8,6)	2,4 (2,0)	-1,0 (-2,4; 0,4) 0,163	-0,0 (-0,3; 0,2)	
PD-L1 Status									0,542
positiv	75	2,4 (5,9)	1,0 (2,1)	68	2,7 (7,4)	2,5 (2,1)	-1,5 (-3,5; 0,6) 0,166	-0,1 (-0,4; 0,2)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	5,4 (12,2)	1,8 (2,0)	97	4,1 (9,3)	2,4 (2,0)	-0,6 (-2,4; 1,3) 0,529	-0,0 (-0,3; 0,3)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,767
M0 / M1a / M1b	71	3,1 (7,6)	0,4 (2,1)	67	2,2 (7,0)	1,2 (2,1)	-0,7 (-2,8; 1,3) 0,477	-0,0 (-0,4; 0,3)	
M1c	100	4,8 (11,4)	2,5 (2,0)	98	4,4 (9,4)	3,6 (2,1)	-1,2 (-3,0; 0,7) 0,217	-0,1 (-0,3; 0,2)	
Altersgruppe I									0,944
< 65 Jahre	98	4,3 (10,0)	1,5 (2,0)	89	3,6 (8,5)	2,5 (2,0)	-1,0 (-2,9; 0,8) 0,284	-0,1 (-0,3; 0,2)	
≥ 65 Jahre	73	3,9 (10,2)	1,2 (2,1)	76	3,5 (8,7)	2,1 (2,1)	-0,9 (-3,0; 1,1) 0,383	-0,1 (-0,4; 0,3)	
Altersgruppe II									0,365
< 65 Jahre	98	4,3 (10,0)	1,5 (2,0)	89	3,6 (8,5)	2,5 (2,0)	-1,0 (-2,9; 0,8) 0,284	-0,1 (-0,3; 0,2)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	4,7 (11,7)	1,9 (2,1)	51	3,3 (8,2)	1,7 (2,2)	0,1 (-2,4; 2,6) 0,919	0,0 (-0,4; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	23	2,2 (5,7)	-0,2 (2,3)	25	4,0 (10,0)	2,8 (2,4)	-3,0 (-6,6; 0,5) 0,097	-0,3 (-0,8; 0,3)	
Geschlecht									0,581
männlich	115	2,6 (7,8)	0,8 (2,0)	112	3,1 (8,2)	1,5 (2,0)	-0,7 (-2,4; 1,0) 0,404	-0,0 (-0,3; 0,2)	
weiblich	56	7,1 (13,0)	1,8 (2,1)	53	4,4 (9,3)	3,4 (2,1)	-1,5 (-4,0; 0,9) 0,215	-0,1 (-0,5; 0,3)	
Rasse I									0,582
weiß	166	4,1 (10,1)	-0,3 (1,3)	160	3,4 (8,6)	0,6 (1,3)	-0,9 (-2,3; 0,5) 0,200	-0,1 (-0,3; 0,2)	
asiatisch	1	0,0 (N.A.)	2,7 (5,8)	2	8,3 (11,8)	12,0 (5,8)	-9,3 (-25,0; 6,4) 0,247	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	4,2 (8,3)	-2,4 (3,3)	3	5,6 (9,6)	-1,3 (4,3)	-1,1 (-11,2; 9,0) 0,833	-0,1 (-1,4; 1,1)	
Rasse II									0,438
weiß	166	4,1 (10,1)	-0,4 (1,3)	160	3,4 (8,6)	0,5 (1,3)	-0,9 (-2,3; 0,5) 0,196	-0,1 (-0,3; 0,2)	
andere	5	3,3 (7,5)	-1,1 (3,0)	5	6,7 (9,1)	3,2 (3,6)	-4,3 (-12,8; 4,2) 0,317	-0,5 (-1,7; 0,6)	
Region									0,474
USA	43	1,6 (4,9)	0,9 (2,2)	39	0,9 (3,7)	1,4 (2,2)	-0,6 (-3,4; 2,2) 0,680	-0,0 (-0,5; 0,4)	
Europäische Union	75	3,1 (9,0)	0,9 (2,1)	82	3,9 (8,8)	1,2 (2,2)	-0,3 (-2,3; 1,8) 0,806	-0,0 (-0,3; 0,3)	

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

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Australien	29	10,3 (14,4)	0,6 (2,2)	27	6,2 (11,5)	4,0 (2,2)	-3,4 (-6,8; 0,0) 0,051	-0,3 (-0,8; 0,2)	
Rest der Welt	24	4,2 (11,3)	1,7 (2,3)	17	3,9 (9,4)	2,9 (2,4)	-1,3 (-5,2; 2,7) 0,533	-0,1 (-0,7; 0,5)	
ECOG Performance Status									0,122*
0	127	2,6 (7,4)	0,8 (2,0)	114	1,9 (6,2)	1,1 (2,0)	-0,3 (-1,9; 1,3) 0,683	-0,0 (-0,3; 0,2)	
1	44	8,3 (14,6)	1,3 (2,1)	51	7,2 (11,7)	4,2 (2,2)	-2,8 (-5,6; -0,1) 0,041	-0,2 (-0,6; 0,2)	
Hirnmetastasen									0,907
ja	4	4,2 (8,3)	-0,4 (3,3)	5	3,3 (7,5)	1,0 (3,5)	-1,5 (-9,7; 6,7) 0,727	-0,2 (-1,4; 1,0)	
nein	167	4,1 (10,1)	3,0 (1,8)	160	3,5 (8,6)	4,0 (1,8)	-1,0 (-2,4; 0,4) 0,175	-0,0 (-0,3; 0,2)	
Raucher									0,826
ja	76	3,5 (8,7)	1,4 (2,1)	79	3,4 (8,2)	2,5 (2,1)	-1,2 (-3,2; 0,9) 0,272	-0,1 (-0,4; 0,3)	
nein	95	4,6 (11,0)	1,4 (2,0)	86	3,7 (9,0)	2,2 (2,0)	-0,8 (-2,7; 1,0) 0,382	-0,0 (-0,3; 0,2)	
Serumspiegel der LDH I									0,023**
≤ ULN	110	2,0 (5,9)	1,4 (2,0)	103	2,6 (7,7)	1,3 (2,0)	0,1 (-1,6; 1,8) 0,920	0,0 (-0,3; 0,3)	
> ULN	61	7,9 (14,1)	1,7 (2,1)	62	5,1 (9,8)	5,1 (2,2)	-3,4 (-5,9; -0,9) 0,007	-0,2 (-0,6; 0,1)	

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

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,160*
≤ 2 * ULN	152	3,2 (8,9)	0,3 (2,0)	152	2,9 (7,9)	1,2 (2,0)	-0,9 (-2,3; 0,5) 0,209	-0,0 (-0,3; 0,2)	
> 2 * ULN	19	11,4 (14,8)	5,7 (2,4)	13	11,5 (12,5)	10,8 (3,1)	-5,1 (-10,8; 0,6) 0,079	-0,5 (-1,2; 0,2)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,598
neoadjuvant	1	0,0 (N.A.)	11,3 (13,5)	1	0,0 (N.A.)	-2,2 (14,0)	13,4 (-20,6; 47,5) 0,438	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	4,2 (9,8)	5,9 (6,7)	29	0,6 (3,1)	1,7 (6,9)	4,3 (-1,2; 9,8) 0,127	0,1 (-0,4; 0,6)	
Fehlende Patienten	130	4,1 (10,2)	N.A. (N.A.)	135	4,2 (9,3)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,876
< 6 Monate	9	7,4 (16,9)	7,0 (7,2)	10	0,0 (0,0)	2,9 (8,0)	4,1 (-6,6; 14,7) 0,453	0,2 (-0,7; 1,0)	
≥ 6 Monate	30	3,3 (6,8)	5,6 (7,1)	18	0,9 (3,9)	0,7 (7,2)	5,0 (-1,5; 11,5) 0,130	0,1 (-0,4; 0,7)	
Fehlende Patienten	132	4,0 (10,1)	N.A. (N.A.)	137	4,1 (9,2)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,682
III	14	2,4 (6,1)	2,1 (2,4)	11	0,0 (0,0)	2,1 (2,7)	-0,0 (-4,9; 4,9) 0,999	-0,0 (-0,8; 0,8)	
IV	157	4,2 (10,3)	0,9 (1,9)	154	3,8 (8,8)	2,0 (1,9)	-1,1 (-2,5; 0,4) 0,147	-0,0 (-0,3; 0,2)	

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30

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

Für die Subgruppenanalysen nach ECOG Performance Status und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Bei Patienten mit LDH $> ULN$ zeigte sich zwar ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $> -0,2$). Bei Patienten mit ECOG Performance Status 1 sowie bei Patienten mit LDH $> 2 * ULN$ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $> -0,2$).

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

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	171	19,6 (23,7)	-4,3 (3,9)	165	18,6 (23,3)	-2,2 (3,9)	-2,1 (-4,8; 0,6) 0,126	-0,0 (-0,3; 0,2)	
PD-L1 Status									0,278
positiv	75	16,4 (21,1)	-6,6 (4,0)	68	18,4 (23,9)	-2,8 (4,2)	-3,8 (-7,8; 0,3) 0,068	-0,1 (-0,4; 0,2)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	22,0 (25,3)	-2,2 (4,0)	97	18,7 (23,0)	-1,4 (4,0)	-0,7 (-4,4; 2,9) 0,690	-0,0 (-0,3; 0,3)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,278
M0 / M1a / M1b	71	16,4 (22,1)	-5,8 (4,1)	67	16,7 (24,4)	-5,3 (4,1)	-0,4 (-4,5; 3,6) 0,830	-0,0 (-0,3; 0,3)	
M1c	100	21,8 (24,6)	-2,3 (3,9)	98	19,9 (22,5)	1,2 (4,0)	-3,5 (-7,1; 0,2) 0,062	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Altersgruppe I									0,790
< 65 Jahre	98	21,8 (24,0)	-3,6 (3,9)	89	21,2 (24,8)	-1,8 (4,0)	-1,8 (-5,4; 1,9) 0,341	-0,0 (-0,3; 0,2)	
≥ 65 Jahre	73	16,7 (23,1)	-5,9 (4,1)	76	15,6 (21,1)	-3,4 (4,1)	-2,5 (-6,5; 1,5) 0,223	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Altersgruppe II									0,946
< 65 Jahre	98	21,8 (24,0)	-3,6 (4,0)	89	21,2 (24,8)	-1,9 (4,0)	-1,8 (-5,4; 1,9) 0,344	-0,0 (-0,3; 0,2)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	14,7 (23,0)	-5,9 (4,2)	51	11,4 (18,7)	-3,7 (4,3)	-2,2 (-7,1; 2,7) 0,376	-0,1 (-0,5; 0,3)	

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

EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	23	21,0 (23,1)	-5,7 (4,6)	25	24,0 (23,6)	-2,6 (4,7)	-3,1 (-10,1; 4,0) 0,391	-0,1 (-0,7; 0,4)	
Geschlecht									0,018**
männlich	115	16,7 (20,8)	-7,3 (3,9)	112	17,4 (22,1)	-2,9 (3,9)	-4,4 (-7,7; -1,1) 0,009	-0,1 (-0,4; 0,2)	
weiblich	56	25,6 (27,9)	0,2 (4,2)	53	21,1 (25,8)	-2,5 (4,2)	2,6 (-2,1; 7,4) 0,278	0,1 (-0,3; 0,5)	
Rasse I									0,973
weiß	166	19,8 (24,0)	-1,1 (2,5)	160	18,5 (23,4)	1,0 (2,5)	-2,1 (-4,9; 0,6) 0,130	-0,1 (-0,3; 0,2)	
asiatisch	1	16,7 (N.A.)	-6,1 (11,6)	2	33,3 (23,6)	-7,5 (11,4)	1,4 (-29,6; 32,4) 0,929	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	12,5 (8,3)	-4,2 (6,5)	3	11,1 (19,2)	-1,3 (8,4)	-2,9 (-22,5; 16,8) 0,774	-0,2 (-1,4; 1,1)	
Rasse II									0,919
weiß	166	19,8 (24,0)	-1,1 (2,5)	160	18,5 (23,4)	1,0 (2,5)	-2,1 (-4,9; 0,6) 0,130	-0,1 (-0,3; 0,2)	
andere	5	13,3 (7,5)	-4,7 (5,7)	5	20,0 (21,7)	-3,4 (6,9)	-1,3 (-17,7; 15,2) 0,881	-0,1 (-1,2; 1,0)	
Region									0,493
USA	43	12,8 (20,5)	-4,3 (4,3)	39	14,5 (18,8)	-4,6 (4,4)	0,2 (-5,3; 5,7) 0,933	0,0 (-0,4; 0,4)	
Europäische Union	75	22,4 (25,9)	-4,1 (4,2)	82	20,9 (27,2)	-2,4 (4,3)	-1,8 (-5,8; 2,2) 0,382	-0,0 (-0,4; 0,3)	

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

EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Australien	29	26,4 (23,8)	-6,8 (4,3)	27	17,9 (19,0)	-0,3 (4,4)	-6,5 (-13,2; 0,1) 0,054	-0,3 (-0,8; 0,2)	
Rest der Welt	24	14,6 (17,9)	-3,9 (4,6)	17	17,6 (18,1)	-1,9 (4,7)	-2,0 (-9,8; 5,8) 0,616	-0,1 (-0,7; 0,5)	
ECOG Performance Status									0,007**
0	127	16,1 (21,3)	-5,4 (3,9)	114	15,8 (21,0)	-5,5 (3,9)	0,1 (-3,1; 3,2) 0,965	0,0 (-0,3; 0,3)	
1	44	29,5 (27,3)	-5,4 (4,2)	51	24,8 (27,0)	3,1 (4,2)	-8,5 (-13,9; -3,2) 0,002	-0,3 (-0,7; 0,1)	
Hirnmetastasen									0,379
ja	4	12,5 (16,0)	-10,0 (6,4)	5	26,7 (25,3)	-0,8 (6,9)	-9,3 (-25,5; 6,9) 0,261	-0,6 (-1,8; 0,6)	
nein	167	19,8 (23,8)	-1,4 (3,5)	160	18,3 (23,3)	0,5 (3,5)	-1,9 (-4,7; 0,8) 0,173	-0,0 (-0,3; 0,2)	
Raucher									0,333
ja	76	19,1 (21,4)	-2,8 (4,1)	79	21,7 (27,0)	-2,2 (4,1)	-0,6 (-4,7; 3,4) 0,755	-0,0 (-0,3; 0,3)	
nein	95	20,0 (25,5)	-5,5 (3,9)	86	15,7 (19,0)	-2,2 (4,0)	-3,4 (-7,1; 0,3) 0,075	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Serumspiegel der LDH I									0,170*
≤ ULN	110	13,5 (19,7)	-4,4 (4,0)	103	16,0 (21,5)	-3,7 (4,0)	-0,8 (-4,1; 2,5) 0,638	-0,0 (-0,3; 0,2)	
> ULN	61	30,6 (26,2)	-3,6 (4,2)	62	22,8 (25,6)	1,3 (4,3)	-5,0 (-9,9; -0,1) 0,047	-0,1 (-0,5; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,868
≤ 2 * ULN	152	18,6 (24,1)	-6,3 (4,0)	152	18,1 (22,8)	-4,0 (3,9)	-2,3 (-5,1; 0,5) 0,103	-0,0 (-0,3; 0,2)	
> 2 * ULN	19	27,2 (18,6)	3,4 (4,8)	13	24,4 (29,4)	6,7 (6,0)	-3,3 (-14,6; 8,0) 0,566	-0,2 (-0,8; 0,5)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,516
neoadjuvant	1	16,7 (N.A.)	5,3 (17,8)	1	0,0 (N.A.)	-13,7 (18,2)	19,1 (-23,5; 61,7) 0,379	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	15,8 (22,0)	2,2 (10,0)	29	14,9 (17,4)	-2,7 (10,4)	5,0 (-2,2; 12,1) 0,174	0,1 (-0,4; 0,6)	
Fehlende Patienten	130	20,8 (24,2)	N.A. (N.A.)	135	19,5 (24,4)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,189*
< 6 Monate	9	14,8 (28,2)	-0,1 (10,4)	10	11,7 (15,8)	2,1 (11,7)	-2,2 (-15,8; 11,5) 0,756	-0,1 (-0,9; 0,8)	
≥ 6 Monate	30	16,7 (20,5)	4,9 (10,7)	18	16,7 (19,0)	-3,6 (10,8)	8,5 (-0,2; 17,2) 0,056	0,2 (-0,4; 0,7)	
Fehlende Patienten	132	20,6 (24,1)	N.A. (N.A.)	137	19,3 (24,3)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,092*
III	14	21,4 (34,9)	1,2 (4,7)	11	16,7 (21,1)	-4,5 (5,3)	5,7 (-3,8; 15,2) 0,239	0,3 (-0,5; 1,1)	
IV	157	19,4 (22,6)	-7,5 (3,8)	154	18,7 (23,5)	-4,7 (3,8)	-2,9 (-5,7; -0,0) 0,049	-0,1 (-0,3; 0,2)	

EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht und ECOG Performance Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Serumspiegel der LDH I, Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Männer, Patienten mit ECOG Performance Status 1, Patienten mit LDH $> ULN$, sowie bei Patienten mit AJCC-Stadium IV zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $> -0,2$).

Für Patienten mit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie vor mehr als 6 Monaten zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI von Hedges' $g < 0,2$).

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

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	171	13,6 (23,1)	-2,7 (3,5)	165	11,9 (21,8)	2,0 (3,5)	-4,8 (-7,2; -2,3) <0,001	-0,1 (-0,3; 0,1)	
PD-L1 Status									0,103*
positiv	75	10,2 (22,6)	-2,0 (3,6)	68	14,2 (25,3)	0,5 (3,7)	-2,5 (-6,2; 1,1) 0,178	-0,1 (-0,4; 0,2)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	16,3 (23,2)	-3,5 (3,6)	97	10,3 (18,9)	3,1 (3,6)	-6,6 (-9,9; -3,3) <0,001	-0,2 (-0,5; 0,1)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,523
M0 / M1a / M1b	71	10,3 (18,3)	-3,0 (3,7)	67	10,4 (22,6)	0,9 (3,7)	-3,9 (-7,5; -0,2) 0,036	-0,1 (-0,5; 0,2)	
M1c	100	16,0 (25,7)	-2,3 (3,6)	98	12,9 (21,2)	3,2 (3,7)	-5,5 (-8,8; -2,2) 0,001	-0,2 (-0,4; 0,1)	
Altersgruppe I									0,987
< 65 Jahre	98	12,9 (21,2)	-2,8 (3,6)	89	10,5 (20,5)	2,1 (3,6)	-4,9 (-8,2; -1,6) 0,003	-0,1 (-0,4; 0,1)	
≥ 65 Jahre	73	14,6 (25,5)	-3,1 (3,7)	76	13,6 (23,2)	1,8 (3,7)	-4,8 (-8,5; -1,2) 0,009	-0,2 (-0,5; 0,2)	
Altersgruppe II									0,962
< 65 Jahre	98	12,9 (21,2)	-2,8 (3,6)	89	10,5 (20,5)	2,1 (3,6)	-4,9 (-8,2; -1,6) 0,004	-0,1 (-0,4; 0,1)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	13,3 (23,3)	-3,5 (3,8)	51	13,1 (24,1)	1,0 (3,9)	-4,5 (-8,9; -0,1) 0,046	-0,2 (-0,6; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	23	17,4 (29,9)	-2,2 (4,1)	25	14,7 (21,7)	3,3 (4,2)	-5,6 (-11,9; 0,7) 0,083	-0,3 (-0,8; 0,3)	
Geschlecht									0,975
männlich	115	13,6 (24,1)	-2,6 (3,5)	112	13,7 (23,9)	2,1 (3,6)	-4,7 (-7,7; -1,8) 0,002	-0,1 (-0,4; 0,1)	
weiblich	56	13,7 (20,9)	-2,9 (3,8)	53	8,2 (15,9)	1,9 (3,8)	-4,8 (-9,2; -0,5) 0,029	-0,2 (-0,5; 0,2)	
Rasse I									0,667
weiß	166	13,9 (23,3)	-3,0 (2,2)	160	11,7 (21,5)	1,6 (2,3)	-4,6 (-7,1; -2,2) <0,001	-0,2 (-0,4; 0,1)	
asiatisch	1	0,0 (N.A.)	-6,7 (10,4)	2	0,0 (0,0)	10,2 (10,5)	-16,9 (-45,0; 11,2) 0,238	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	8,3 (16,7)	-5,2 (5,9)	3	33,3 (33,3)	2,1 (7,7)	-7,3 (-25,4; 10,7) 0,426	-0,5 (-1,8; 0,8)	
Rasse II									0,458
weiß	166	13,9 (23,3)	-3,0 (2,2)	160	11,7 (21,5)	1,6 (2,2)	-4,6 (-7,1; -2,2) <0,001	-0,2 (-0,4; 0,1)	
andere	5	6,7 (14,9)	-5,5 (5,2)	5	20,0 (29,8)	4,9 (6,3)	-10,4 (-25,5; 4,7) 0,176	-0,7 (-1,9; 0,4)	
Region									0,234
USA	43	10,1 (21,3)	-5,1 (3,8)	39	9,4 (17,0)	-1,1 (4,0)	-4,0 (-9,0; 0,9) 0,109	-0,2 (-0,6; 0,3)	
Europäische Union	75	16,0 (25,9)	-3,7 (3,7)	82	13,4 (25,0)	-0,7 (3,9)	-3,0 (-6,6; 0,6) 0,102	-0,1 (-0,4; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Australien	29	17,2 (21,1)	-4,1 (3,9)	27	14,8 (21,4)	6,1 (4,0)	-10,2 (-16,1; -4,2) <0,001	-0,5 (-1,0; 0,0)	
Rest der Welt	24	8,3 (17,7)	-1,6 (4,1)	17	5,9 (13,1)	3,9 (4,2)	-5,5 (-12,5; 1,5) 0,124	-0,3 (-0,9; 0,3)	
ECOG Performance Status									0,020**
0	127	10,0 (19,8)	-2,6 (3,5)	114	8,5 (19,7)	0,5 (3,5)	-3,1 (-5,9; -0,2) 0,033	-0,1 (-0,3; 0,2)	
1	44	24,2 (28,2)	-4,7 (3,8)	51	19,6 (24,2)	5,0 (3,8)	-9,7 (-14,5; -4,9) <0,001	-0,4 (-0,8; 0,0)	
Hirnmetastasen									0,540
ja	4	16,7 (19,2)	-2,5 (5,7)	5	13,3 (18,3)	-2,2 (6,1)	-0,3 (-14,8; 14,1) 0,966	-0,0 (-1,2; 1,1)	
nein	167	13,6 (23,2)	-1,2 (3,2)	160	11,9 (21,9)	3,7 (3,2)	-4,9 (-7,4; -2,4) <0,001	-0,1 (-0,3; 0,1)	
Raucher									0,813
ja	76	17,5 (26,9)	-2,6 (3,7)	79	14,8 (23,1)	2,4 (3,7)	-5,1 (-8,7; -1,5) 0,006	-0,2 (-0,5; 0,2)	
nein	95	10,5 (19,0)	-2,9 (3,5)	86	9,3 (20,2)	1,6 (3,6)	-4,5 (-7,8; -1,2) 0,008	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Serumspiegel der LDH I									0,568
≤ ULN	110	9,4 (18,7)	-3,2 (3,6)	103	10,4 (18,7)	1,1 (3,6)	-4,3 (-7,3; -1,3) 0,005	-0,1 (-0,4; 0,2)	
> ULN	61	21,3 (27,9)	-0,8 (3,8)	62	14,5 (26,0)	5,1 (3,9)	-5,8 (-10,3; -1,4) 0,011	-0,2 (-0,5; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,130*
≤ 2 * ULN	152	11,6 (21,4)	-4,0 (3,6)	152	12,1 (21,9)	0,5 (3,6)	-4,5 (-7,0; -2,0) <0,001	-0,1 (-0,3; 0,1)	
> 2 * ULN	19	29,8 (29,2)	2,8 (4,4)	13	10,3 (21,0)	15,7 (5,6)	-12,9 (-23,4; -2,4) 0,016	-0,6 (-1,3; 0,1)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,784
neoadjuvant	1	0,0 (N.A.)	9,7 (20,8)	1	33,3 (N.A.)	15,1 (21,9)	-5,4 (-58,6; 47,9) 0,843	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	14,2 (24,9)	9,8 (10,0)	29	5,7 (12,8)	7,7 (10,5)	2,1 (-6,0; 10,3) 0,610	0,0 (-0,4; 0,5)	
Fehlende Patienten	130	13,6 (22,6)	N.A. (N.A.)	135	13,1 (23,1)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,255
< 6 Monate	9	3,7 (11,1)	13,0 (10,4)	10	3,3 (10,5)	2,5 (11,7)	10,5 (-4,2; 25,2) 0,161	0,3 (-0,6; 1,2)	
≥ 6 Monate	30	17,8 (27,3)	6,0 (10,6)	18	7,4 (14,3)	5,4 (10,7)	0,6 (-8,9; 10,1) 0,902	0,0 (-0,6; 0,6)	
Fehlende Patienten	132	13,4 (22,5)	N.A. (N.A.)	137	13,1 (23,0)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,522
III	14	7,1 (19,3)	-2,3 (4,2)	11	6,1 (13,5)	-0,2 (4,8)	-2,1 (-10,6; 6,5) 0,631	-0,1 (-0,9; 0,6)	
IV	157	14,2 (23,3)	-2,5 (3,5)	154	12,3 (22,2)	2,6 (3,4)	-5,0 (-7,6; -2,5) <0,001	-0,1 (-0,3; 0,1)	

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30

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

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

Für Patienten mit ECOG Performance Status 1 und für Patienten mit PD-L1 Status negativ / nicht quantifizierbar zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $> -0,2$).

Der statistisch signifikante Vorteil zu Gunstenvon Nivolumab war bei Patienten mit LDH $> 2 * ULN$ zwar erheblich größer als das statistisch signifikante Ausmaß bei Patienten mit LDH $< 2 * ULN$, jedoch nicht klinisch relevant (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' $g > -0,2$).

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

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	171	22,8 (24,9)	-6,3 (4,0)	165	26,3 (26,0)	-4,3 (4,0)	-2,0 (-4,8; 0,7) 0,149	-0,0 (-0,3; 0,2)	
PD-L1 Status									0,871
positiv	75	22,7 (24,6)	-6,5 (4,1)	68	23,5 (24,5)	-4,2 (4,2)	-2,3 (-6,4; 1,8) 0,279	-0,1 (-0,4; 0,3)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	22,9 (25,3)	-6,1 (4,0)	97	28,2 (26,9)	-4,3 (4,1)	-1,8 (-5,5; 1,9) 0,333	-0,0 (-0,3; 0,2)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,461
M0 / M1a / M1b	71	21,1 (19,7)	-6,2 (4,2)	67	24,4 (25,7)	-5,3 (4,2)	-0,9 (-5,0; 3,3) 0,687	-0,0 (-0,4; 0,3)	
M1c	100	24,0 (28,1)	-6,1 (4,0)	98	27,6 (26,2)	-3,1 (4,1)	-2,9 (-6,6; 0,7) 0,117	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Altersgruppe I									0,367
< 65 Jahre	98	25,9 (25,6)	-7,2 (4,1)	89	27,3 (26,9)	-3,8 (4,1)	-3,5 (-7,2; 0,3) 0,068	-0,1 (-0,4; 0,2)	
≥ 65 Jahre	73	18,7 (23,6)	-5,6 (4,2)	76	25,0 (25,0)	-4,7 (4,2)	-0,9 (-5,0; 3,2) 0,665	-0,0 (-0,3; 0,3)	
Altersgruppe II									0,364
< 65 Jahre	98	25,9 (25,6)	-7,3 (4,0)	89	27,3 (26,9)	-3,9 (4,1)	-3,4 (-7,1; 0,2) 0,067	-0,1 (-0,4; 0,2)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	18,7 (22,5)	-6,9 (4,3)	51	26,8 (25,0)	-7,5 (4,3)	0,6 (-4,3; 5,6) 0,801	0,0 (-0,4; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	23	18,8 (26,3)	-2,9 (4,7)	25	21,3 (25,2)	1,4 (4,7)	-4,3 (-11,4; 2,9) 0,243	-0,2 (-0,7; 0,4)	
Geschlecht									0,152*
männlich	115	20,9 (22,7)	-7,9 (4,0)	112	28,0 (26,3)	-4,4 (4,0)	-3,5 (-6,9; -0,1) 0,044	-0,1 (-0,3; 0,2)	
weiblich	56	26,8 (28,7)	-3,8 (4,2)	53	22,6 (25,1)	-4,7 (4,3)	0,9 (-3,9; 5,7) 0,727	0,0 (-0,3; 0,4)	
Rasse I									0,876
weiß	166	23,1 (24,8)	-3,4 (2,6)	160	26,5 (25,9)	-1,2 (2,7)	-2,1 (-4,9; 0,6) 0,131	-0,1 (-0,3; 0,2)	
asiatisch	1	0,0 (N.A.)	-5,4 (12,1)	2	33,3 (47,1)	-6,0 (11,3)	0,6 (-30,9; 32,2) 0,970	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	16,7 (33,3)	-7,3 (6,3)	3	11,1 (19,2)	-10,0 (8,2)	2,6 (-16,4; 21,7) 0,786	0,2 (-1,1; 1,4)	
Rasse II									0,641
weiß	166	23,1 (24,8)	-3,4 (2,6)	160	26,5 (25,9)	-1,3 (2,6)	-2,1 (-4,9; 0,6) 0,131	-0,1 (-0,3; 0,2)	
andere	5	13,3 (29,8)	-6,9 (5,7)	5	20,0 (29,8)	-8,6 (6,8)	1,7 (-14,4; 17,9) 0,832	0,1 (-1,0; 1,2)	
Region									0,473
USA	43	18,6 (18,3)	-7,1 (4,3)	39	26,5 (21,9)	-4,2 (4,5)	-3,0 (-8,6; 2,6) 0,298	-0,1 (-0,5; 0,3)	
Europäische Union	75	28,9 (29,2)	-7,1 (4,3)	82	26,4 (27,1)	-5,6 (4,4)	-1,5 (-5,6; 2,6) 0,469	-0,0 (-0,4; 0,3)	

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

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Australien	29	16,1 (21,1)	-7,0 (4,4)	27	24,7 (27,1)	-1,6 (4,5)	-5,5 (-12,1; 1,2) 0,109	-0,2 (-0,7; 0,3)	
Rest der Welt	24	19,4 (21,8)	-3,2 (4,6)	17	27,5 (29,4)	-5,8 (4,7)	2,5 (-5,3; 10,4) 0,528	0,1 (-0,5; 0,7)	
ECOG Performance Status									0,164*
0	127	22,0 (25,6)	-7,8 (4,0)	114	26,0 (23,8)	-6,9 (4,0)	-0,9 (-4,1; 2,3) 0,596	-0,0 (-0,3; 0,2)	
1	44	25,0 (22,9)	-6,0 (4,3)	51	26,8 (30,6)	-0,6 (4,3)	-5,4 (-10,8; 0,1) 0,054	-0,2 (-0,6; 0,2)	
Hirnmetastasen									0,523
ja	4	8,3 (16,7)	-9,6 (6,5)	5	13,3 (18,3)	-2,2 (7,1)	-7,3 (-23,9; 9,2) 0,385	-0,4 (-1,6; 0,7)	
nein	167	23,2 (25,0)	-5,1 (3,6)	160	26,7 (26,1)	-3,2 (3,6)	-1,9 (-4,7; 0,9) 0,186	-0,0 (-0,3; 0,2)	
Raucher									0,379
ja	76	25,0 (25,6)	-5,3 (4,2)	79	29,1 (28,4)	-4,6 (4,2)	-0,7 (-4,8; 3,4) 0,754	-0,0 (-0,3; 0,3)	
nein	95	21,1 (24,3)	-7,0 (4,0)	86	23,6 (23,4)	-3,9 (4,1)	-3,2 (-6,9; 0,6) 0,098	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Serumspiegel der LDH I									0,246
≤ ULN	110	21,5 (23,7)	-7,6 (4,0)	103	25,2 (24,0)	-4,4 (4,1)	-3,2 (-6,6; 0,2) 0,063	-0,1 (-0,3; 0,2)	
> ULN	61	25,1 (27,0)	-2,6 (4,3)	62	28,0 (29,1)	-3,0 (4,3)	0,4 (-4,6; 5,3) 0,884	0,0 (-0,3; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,868
≤ 2 * ULN	152	22,4 (25,1)	-7,5 (4,1)	152	25,7 (25,0)	-5,3 (4,1)	-2,2 (-5,1; 0,6) 0,125	-0,0 (-0,3; 0,2)	
> 2 * ULN	19	26,3 (23,8)	-1,1 (4,9)	13	33,3 (36,0)	0,1 (6,1)	-1,2 (-12,6; 10,2) 0,831	-0,1 (-0,7; 0,6)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,678
neoadjuvant	1	33,3 (N.A.)	3,4 (20,8)	1	0,0 (N.A.)	-16,6 (22,2)	20,0 (-32,7; 72,8) 0,456	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	26,7 (28,4)	-2,4 (10,8)	29	28,7 (23,1)	-11,3 (11,3)	8,9 (0,5; 17,3) 0,038	0,1 (-0,3; 0,6)	
Fehlende Patienten	130	21,5 (23,8)	N.A. (N.A.)	135	25,9 (26,6)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,259
< 6 Monate	9	18,5 (33,8)	-2,4 (11,0)	10	30,0 (29,2)	-5,6 (12,5)	3,2 (-12,0; 18,3) 0,679	0,1 (-0,8; 0,9)	
≥ 6 Monate	30	30,0 (26,8)	0,7 (11,0)	18	29,6 (19,4)	-12,6 (11,2)	13,3 (3,7; 23,0) 0,007	0,2 (-0,3; 0,8)	
Fehlende Patienten	132	21,5 (23,7)	N.A. (N.A.)	137	25,5 (26,6)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,079*
III	14	28,6 (25,7)	-0,9 (4,8)	11	33,3 (21,1)	-7,1 (5,4)	6,2 (-3,4; 15,8) 0,204	0,3 (-0,4; 1,1)	
IV	157	22,3 (24,9)	-9,5 (3,9)	154	25,8 (26,3)	-6,7 (3,9)	-2,8 (-5,7; 0,1) 0,057	-0,1 (-0,3; 0,2)	

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht, ECOG Performance Status und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Männer, für Patienten mit ECOG Performance Status 1 und für Patienten mit AJCC-Stadium IV zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $> -0,2$).

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

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

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	171	9,6 (19,3)	2,8 (3,8)	165	11,1 (20,6)	5,0 (3,8)	-2,2 (-4,8; 0,4) 0,099	-0,0 (-0,3; 0,2)	
PD-L1 Status									0,599
positiv	75	7,1 (16,7)	2,1 (3,9)	68	8,3 (16,7)	3,5 (4,0)	-1,4 (-5,4; 2,5) 0,476	-0,0 (-0,4; 0,3)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	11,5 (21,0)	3,4 (3,9)	97	13,1 (22,9)	6,3 (3,9)	-2,8 (-6,4; 0,7) 0,114	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,446
M0 / M1a / M1b	71	5,2 (13,4)	0,2 (4,0)	67	7,5 (15,2)	1,3 (4,0)	-1,1 (-5,0; 2,8) 0,591	-0,0 (-0,4; 0,3)	
M1c	100	12,7 (22,1)	5,6 (3,8)	98	13,6 (23,4)	8,7 (3,9)	-3,1 (-6,7; 0,4) 0,083	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Altersgruppe I									0,213
< 65 Jahre	98	9,2 (19,6)	2,2 (3,8)	89	9,0 (19,3)	5,9 (3,9)	-3,7 (-7,2; -0,2) 0,038	-0,1 (-0,4; 0,2)	
≥ 65 Jahre	73	10,0 (19,0)	3,7 (4,0)	76	13,6 (21,9)	4,1 (4,0)	-0,4 (-4,3; 3,5) 0,842	-0,0 (-0,3; 0,3)	
Altersgruppe II									0,463
< 65 Jahre	98	9,2 (19,6)	2,1 (3,8)	89	9,0 (19,3)	5,8 (3,9)	-3,7 (-7,2; -0,2) 0,040	-0,1 (-0,4; 0,2)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	10,7 (19,6)	2,6 (4,1)	51	15,7 (23,4)	2,8 (4,1)	-0,2 (-4,9; 4,5) 0,932	-0,0 (-0,4; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	23	8,7 (18,0)	6,0 (4,4)	25	9,3 (18,1)	6,8 (4,5)	-0,8 (-7,5; 6,0) 0,818	-0,0 (-0,6; 0,5)	
Geschlecht									0,094*
männlich	115	6,7 (16,0)	2,8 (3,8)	112	11,3 (22,2)	3,5 (3,8)	-0,6 (-3,8; 2,6) 0,700	-0,0 (-0,3; 0,2)	
weiblich	56	15,5 (23,8)	1,6 (4,1)	53	10,7 (17,0)	7,1 (4,1)	-5,5 (-10,2; -0,8) 0,021	-0,2 (-0,6; 0,2)	
Rasse I									0,779
weiß	166	9,4 (19,4)	-0,7 (2,4)	160	10,8 (20,3)	1,6 (2,4)	-2,4 (-5,0; 0,3) 0,081	-0,1 (-0,3; 0,1)	
asiatisch	1	0,0 (N.A.)	16,1 (11,2)	2	0,0 (0,0)	12,7 (11,3)	3,4 (-26,8; 33,7) 0,825	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	16,7 (19,2)	-2,6 (6,4)	3	33,3 (33,3)	-6,3 (8,3)	3,7 (-15,8; 23,2) 0,709	0,2 (-1,0; 1,5)	
Rasse II									0,619
weiß	166	9,4 (19,4)	-1,0 (2,4)	160	10,8 (20,3)	1,4 (2,4)	-2,4 (-5,1; 0,3) 0,079	-0,1 (-0,3; 0,1)	
andere	5	13,3 (18,3)	2,0 (5,7)	5	20,0 (29,8)	0,2 (6,9)	1,8 (-14,5; 18,1) 0,828	0,1 (-1,0; 1,2)	
Region									0,351
USA	43	8,5 (19,4)	2,5 (4,1)	39	7,7 (14,2)	0,6 (4,3)	1,9 (-3,4; 7,2) 0,485	0,1 (-0,4; 0,5)	
Europäische Union	75	7,6 (17,8)	3,0 (4,0)	82	11,0 (21,0)	6,9 (4,2)	-3,9 (-7,8; -0,0) 0,048	-0,1 (-0,4; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Australien	29	18,4 (22,9)	1,4 (4,2)	27	17,3 (26,7)	5,3 (4,3)	-3,9 (-10,3; 2,6) 0,238	-0,2 (-0,7; 0,3)	
Rest der Welt	24	6,9 (17,0)	4,8 (4,4)	17	9,8 (19,6)	6,6 (4,6)	-1,8 (-9,4; 5,8) 0,645	-0,1 (-0,7; 0,5)	
ECOG Performance Status									0,099*
0	127	7,6 (17,9)	-0,4 (3,8)	114	6,4 (15,3)	0,5 (3,8)	-0,9 (-3,9; 2,2) 0,566	-0,0 (-0,3; 0,2)	
1	44	15,2 (22,1)	4,6 (4,1)	51	21,6 (26,5)	10,7 (4,2)	-6,0 (-11,3; -0,8) 0,024	-0,2 (-0,6; 0,2)	
Hirnmetastasen									0,963
ja	4	8,3 (16,7)	2,3 (6,2)	5	20,0 (18,3)	4,2 (6,6)	-1,8 (-17,4; 13,7) 0,817	-0,1 (-1,3; 1,1)	
nein	167	9,6 (19,4)	3,3 (3,4)	160	10,8 (20,7)	5,5 (3,5)	-2,2 (-4,9; 0,4) 0,102	-0,1 (-0,3; 0,2)	
Raucher									0,584
ja	76	12,3 (22,3)	2,7 (4,0)	79	11,8 (21,4)	5,7 (4,0)	-3,0 (-6,9; 0,9) 0,130	-0,1 (-0,4; 0,2)	
nein	95	7,4 (16,3)	2,7 (3,8)	86	10,5 (20,0)	4,2 (3,9)	-1,5 (-5,1; 2,1) 0,404	-0,0 (-0,3; 0,2)	
Serumspiegel der LDH I									0,289
≤ ULN	110	3,9 (10,8)	1,9 (3,9)	103	8,7 (19,2)	3,1 (3,9)	-1,3 (-4,5; 2,0) 0,447	-0,0 (-0,3; 0,2)	
> ULN	61	19,7 (26,1)	6,0 (4,1)	62	15,1 (22,3)	10,4 (4,2)	-4,4 (-9,2; 0,4) 0,073	-0,1 (-0,5; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,397
≤ 2 * ULN	152	7,2 (17,1)	-0,3 (3,8)	152	9,9 (19,5)	2,0 (3,8)	-2,3 (-5,0; 0,3) 0,086	-0,0 (-0,3; 0,2)	
> 2 * ULN	19	28,1 (25,5)	14,8 (4,7)	13	25,6 (27,7)	22,1 (5,9)	-7,2 (-18,3; 3,8) 0,199	-0,3 (-1,0; 0,4)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,852
neoadjuvant	1	0,0 (N.A.)	15,9 (18,3)	1	0,0 (N.A.)	6,5 (19,3)	9,4 (-37,3; 56,2) 0,692	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	6,7 (17,2)	16,6 (8,8)	29	3,4 (10,3)	11,6 (9,1)	5,0 (-2,1; 12,0) 0,165	0,1 (-0,4; 0,6)	
Fehlende Patienten	130	10,5 (19,9)	N.A. (N.A.)	135	12,8 (21,9)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,645
< 6 Monate	9	7,4 (14,7)	18,4 (9,3)	10	6,7 (14,1)	10,7 (10,5)	7,7 (-5,5; 20,9) 0,254	0,2 (-0,6; 1,1)	
≥ 6 Monate	30	6,7 (18,4)	14,0 (9,4)	18	1,9 (7,9)	9,9 (9,6)	4,1 (-4,3; 12,5) 0,337	0,1 (-0,5; 0,7)	
Fehlende Patienten	132	10,4 (19,8)	N.A. (N.A.)	137	12,7 (21,8)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,981
III	14	7,1 (14,2)	1,9 (4,6)	11	3,0 (10,1)	4,2 (5,2)	-2,3 (-11,6; 6,9) 0,623	-0,1 (-0,9; 0,6)	
IV	157	9,8 (19,7)	3,6 (3,7)	154	11,7 (21,1)	5,8 (3,7)	-2,2 (-4,9; 0,6) 0,117	-0,0 (-0,3; 0,2)	

EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht und ECOG Performance Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Frauen und für Patienten mit ECOG Performance Status 1 zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $> -0,2$).

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

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	171	8,8 (19,7)	0,3 (3,0)	165	9,1 (19,3)	1,7 (3,0)	-1,4 (-3,5; 0,6) 0,176	-0,0 (-0,3; 0,2)	
PD-L1 Status									0,762
positiv	75	6,2 (17,1)	-0,2 (3,1)	68	9,8 (20,8)	0,9 (3,2)	-1,1 (-4,2; 2,0) 0,499	-0,0 (-0,4; 0,3)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	10,8 (21,4)	0,7 (3,0)	97	8,6 (18,2)	2,4 (3,1)	-1,7 (-4,5; 1,1) 0,227	-0,1 (-0,3; 0,2)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,363
M0 / M1a / M1b	71	5,2 (13,4)	-1,0 (3,1)	67	9,0 (19,7)	1,5 (3,1)	-2,5 (-5,6; 0,6) 0,115	-0,1 (-0,4; 0,2)	
M1c	100	11,3 (22,8)	1,2 (3,0)	98	9,2 (19,0)	1,7 (3,1)	-0,6 (-3,3; 2,2) 0,696	-0,0 (-0,3; 0,3)	
Altersgruppe I									0,512
< 65 Jahre	98	7,5 (18,2)	0,3 (3,0)	89	8,2 (18,3)	1,2 (3,1)	-0,8 (-3,6; 1,9) 0,555	-0,0 (-0,3; 0,3)	
≥ 65 Jahre	73	10,5 (21,4)	0,2 (3,1)	76	10,1 (20,4)	2,4 (3,2)	-2,2 (-5,3; 0,8) 0,156	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Altersgruppe II									0,696
< 65 Jahre	98	7,5 (18,2)	0,2 (3,0)	89	8,2 (18,3)	1,0 (3,0)	-0,8 (-3,6; 1,9) 0,552	-0,0 (-0,3; 0,3)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	8,7 (18,8)	-2,1 (3,2)	51	7,8 (18,4)	0,7 (3,2)	-2,8 (-6,5; 0,9) 0,137	-0,1 (-0,5; 0,3)	

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

EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	23	14,5 (26,3)	5,1 (3,5)	25	14,7 (23,7)	6,2 (3,5)	-1,1 (-6,4; 4,2) 0,687	-0,1 (-0,6; 0,5)	
Geschlecht									0,570
männlich	115	6,1 (15,7)	-1,2 (3,0)	112	9,5 (19,7)	0,7 (3,0)	-1,9 (-4,4; 0,7) 0,152	-0,1 (-0,3; 0,2)	
weiblich	56	14,3 (25,3)	1,9 (3,2)	53	8,2 (18,4)	2,5 (3,2)	-0,6 (-4,2; 3,1) 0,769	-0,0 (-0,4; 0,3)	
Rasse I									0,100*
weiß	166	9,0 (19,9)	-1,1 (1,9)	160	9,2 (19,4)	0,2 (1,9)	-1,2 (-3,3; 0,9) 0,247	-0,1 (-0,3; 0,2)	
asiatisch	1	0,0 (N.A.)	-7,4 (8,9)	2	16,7 (23,6)	20,0 (8,8)	-27,4 (-51,2; -3,6) 0,024	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	0,0 (0,0)	-3,9 (4,9)	3	0,0 (0,0)	-2,2 (6,3)	-1,7 (-16,5; 13,1) 0,821	-0,1 (-1,4; 1,1)	
Rasse II									0,191*
weiß	166	9,0 (19,9)	-1,0 (1,9)	160	9,2 (19,4)	0,2 (1,9)	-1,2 (-3,3; 0,9) 0,253	-0,0 (-0,3; 0,2)	
andere	5	0,0 (0,0)	-4,5 (4,4)	5	6,7 (14,9)	5,2 (5,3)	-9,7 (-22,3; 2,8) 0,129	-0,8 (-2,0; 0,4)	
Region									0,032**
USA	43	5,4 (17,7)	-1,8 (3,2)	39	8,5 (16,6)	1,3 (3,3)	-3,1 (-7,3; 1,1) 0,147	-0,1 (-0,6; 0,3)	
Europäische Union	75	9,3 (20,9)	-0,9 (3,2)	82	9,8 (21,3)	-2,5 (3,3)	1,6 (-1,5; 4,6) 0,309	0,1 (-0,3; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Australien	29	13,8 (22,7)	-1,6 (3,3)	27	7,4 (16,9)	0,8 (3,4)	-2,4 (-7,4; 2,7) 0,355	-0,1 (-0,7; 0,4)	
Rest der Welt	24	6,9 (13,8)	0,1 (3,5)	17	9,8 (19,6)	7,9 (3,6)	-7,8 (-13,7; -1,9) 0,010	-0,5 (-1,1; 0,1)	
ECOG Performance Status									0,586
0	127	5,8 (16,8)	-1,0 (3,0)	114	7,3 (18,2)	0,8 (3,0)	-1,8 (-4,2; 0,6) 0,152	-0,1 (-0,3; 0,2)	
1	44	17,4 (24,4)	1,8 (3,3)	51	13,1 (21,2)	2,3 (3,3)	-0,4 (-4,6; 3,7) 0,839	-0,0 (-0,4; 0,4)	
Hirnmetastasen									0,422
ja	4	8,3 (16,7)	-3,2 (4,9)	5	0,0 (0,0)	3,3 (5,3)	-6,4 (-18,8; 5,9) 0,308	-0,5 (-1,7; 0,7)	
nein	167	8,8 (19,8)	1,7 (2,7)	160	9,4 (19,5)	3,0 (2,7)	-1,3 (-3,4; 0,8) 0,230	-0,0 (-0,3; 0,2)	
Raucher									0,039**
ja	76	10,5 (21,9)	1,3 (3,1)	79	8,4 (19,6)	0,3 (3,1)	1,0 (-2,1; 4,0) 0,534	0,0 (-0,3; 0,3)	
nein	95	7,4 (17,7)	-0,2 (3,0)	86	9,7 (19,0)	3,2 (3,1)	-3,5 (-6,3; -0,6) 0,016	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Serumspiegel der LDH I									0,074*
≤ ULN	110	3,6 (10,4)	-1,1 (3,0)	103	7,8 (17,0)	1,6 (3,0)	-2,7 (-5,3; -0,2) 0,033	-0,1 (-0,4; 0,2)	
> ULN	61	18,0 (27,6)	3,7 (3,2)	62	11,3 (22,5)	2,3 (3,2)	1,4 (-2,3; 5,2) 0,456	0,1 (-0,3; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,642
≤ 2 * ULN	152	7,5 (18,1)	-0,6 (3,1)	152	8,8 (19,1)	0,8 (3,0)	-1,4 (-3,6; 0,7) 0,190	-0,0 (-0,3; 0,2)	
> 2 * ULN	19	19,3 (27,9)	3,7 (3,7)	13	12,8 (21,7)	7,3 (4,7)	-3,6 (-12,4; 5,2) 0,426	-0,2 (-0,9; 0,5)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,650
neoadjuvant	1	0,0 (N.A.)	-0,1 (12,0)	1	0,0 (N.A.)	6,2 (13,2)	-6,4 (-37,8; 25,1) 0,692	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	6,7 (15,5)	7,9 (5,7)	29	3,4 (10,3)	6,9 (5,9)	1,0 (-3,5; 5,4) 0,673	0,0 (-0,4; 0,5)	
Fehlende Patienten	130	9,5 (20,8)	N.A. (N.A.)	135	10,4 (20,6)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,331
< 6 Monate	9	7,4 (22,2)	9,1 (6,0)	10	3,3 (10,5)	11,0 (6,6)	-1,9 (-10,2; 6,4) 0,651	-0,1 (-1,0; 0,8)	
≥ 6 Monate	30	6,7 (13,6)	8,0 (6,0)	18	3,7 (10,8)	5,2 (6,1)	2,8 (-2,5; 8,0) 0,301	0,1 (-0,5; 0,7)	
Fehlende Patienten	132	9,3 (20,7)	N.A. (N.A.)	137	10,2 (20,4)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,045**
III	14	7,1 (19,3)	-2,8 (3,6)	11	0,0 (0,0)	5,8 (4,1)	-8,5 (-15,8; -1,3) 0,021	-0,6 (-1,4; 0,2)	
IV	157	8,9 (19,7)	1,4 (2,9)	154	9,7 (19,8)	2,2 (2,9)	-0,8 (-2,9; 1,4) 0,489	-0,0 (-0,2; 0,2)	

EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Region, Raucher und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Rasse I, Rasse II und Serumspiegel der LDH I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten aus dem Rest der Welt, Nichtraucher, Patienten mit AJCC-Stadium III, asiatische Patienten, Patienten nicht weißer Hautfarbe, sowie Patienten mit $LDH \leq ULN$ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $> -0,2$).

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

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen für Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	171	4,1 (11,0)	-0,1 (2,2)	165	6,5 (16,8)	2,8 (2,3)	-2,9 (-4,5; -1,4) <0,001	-0,1 (-0,3; 0,1)	
PD-L1 Status									0,051*
positiv	75	2,2 (8,4)	-0,3 (2,3)	68	4,9 (13,2)	1,0 (2,4)	-1,2 (-3,5; 1,1) 0,298	-0,1 (-0,4; 0,3)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	5,6 (12,5)	-0,0 (2,3)	97	7,6 (18,9)	4,3 (2,3)	-4,3 (-6,4; -2,2) <0,001	-0,2 (-0,5; 0,1)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,628
M0 / M1a / M1b	71	5,2 (12,1)	-0,7 (2,4)	67	6,5 (14,5)	2,6 (2,4)	-3,4 (-5,7; -1,0) 0,004	-0,2 (-0,5; 0,2)	
M1c	100	3,3 (10,1)	0,4 (2,3)	98	6,5 (18,3)	3,0 (2,3)	-2,6 (-4,7; -0,5) 0,015	-0,1 (-0,4; 0,2)	
Altersgruppe I									0,899
< 65 Jahre	98	4,1 (11,0)	0,4 (2,3)	89	7,1 (18,4)	3,4 (2,3)	-3,0 (-5,1; -0,9) 0,005	-0,1 (-0,4; 0,2)	
≥ 65 Jahre	73	4,1 (11,0)	-1,2 (2,4)	76	5,7 (14,8)	1,6 (2,4)	-2,8 (-5,1; -0,5) 0,016	-0,1 (-0,5; 0,2)	
Altersgruppe II									0,747
< 65 Jahre	98	4,1 (11,0)	0,5 (2,3)	89	7,1 (18,4)	3,5 (2,3)	-3,0 (-5,1; -0,9) 0,005	-0,1 (-0,4; 0,2)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	5,3 (12,3)	-1,4 (2,4)	51	6,5 (16,4)	2,0 (2,5)	-3,4 (-6,2; -0,6) 0,016	-0,2 (-0,6; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	23	1,4 (7,0)	-0,7 (2,6)	25	4,0 (11,1)	0,9 (2,7)	-1,5 (-5,6; 2,5) 0,453	-0,1 (-0,7; 0,4)	
Geschlecht									0,326
männlich	115	4,9 (11,9)	-0,6 (2,2)	112	4,5 (12,2)	2,9 (2,3)	-3,5 (-5,4; -1,6) <0,001	-0,1 (-0,4; 0,1)	
weiblich	56	2,4 (8,7)	0,7 (2,4)	53	10,7 (23,4)	2,6 (2,4)	-1,8 (-4,6; 0,9) 0,197	-0,1 (-0,5; 0,3)	
Rasse I									0,410
weiß	166	4,0 (10,9)	0,9 (1,4)	160	6,7 (17,1)	3,7 (1,5)	-2,8 (-4,4; -1,3) <0,001	-0,2 (-0,4; 0,1)	
asiatisch	1	0,0 (N.A.)	-4,0 (6,8)	2	0,0 (0,0)	10,9 (6,7)	-14,9 (-33,1; 3,3) 0,107	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	8,3 (16,7)	-3,7 (3,6)	3	0,0 (0,0)	0,9 (4,7)	-4,6 (-15,4; 6,2) 0,406	-0,5 (-1,8; 0,8)	
Rasse II									0,305
weiß	166	4,0 (10,9)	0,9 (1,4)	160	6,7 (17,1)	3,7 (1,5)	-2,8 (-4,4; -1,2) <0,001	-0,2 (-0,4; 0,1)	
andere	5	6,7 (14,9)	-3,7 (3,2)	5	0,0 (0,0)	4,1 (3,9)	-7,7 (-17,0; 1,5) 0,101	-0,9 (-2,1; 0,3)	
Region									0,100*
USA	43	2,3 (8,6)	0,3 (2,5)	39	3,4 (10,2)	4,7 (2,5)	-4,4 (-7,5; -1,2) 0,006	-0,3 (-0,7; 0,2)	
Europäische Union	75	2,7 (9,1)	0,0 (2,4)	82	5,7 (17,2)	2,0 (2,5)	-1,9 (-4,2; 0,4) 0,104	-0,1 (-0,4; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Australien	29	9,2 (15,2)	-0,5 (2,5)	27	8,6 (17,5)	5,6 (2,5)	-6,1 (-9,8; -2,3) 0,002	-0,4 (-1,0; 0,1)	
Rest der Welt	24	5,6 (12,7)	-0,4 (2,6)	17	13,7 (23,7)	-0,6 (2,7)	0,3 (-4,2; 4,7) 0,910	0,0 (-0,6; 0,6)	
ECOG Performance Status									0,111*
0	127	3,4 (10,1)	-1,1 (2,2)	114	4,1 (13,4)	1,1 (2,3)	-2,2 (-4,0; -0,4) 0,015	-0,1 (-0,3; 0,2)	
1	44	6,1 (13,0)	0,2 (2,4)	51	11,8 (21,9)	5,4 (2,5)	-5,1 (-8,3; -2,0) 0,001	-0,3 (-0,7; 0,1)	
Hirnmetastasen									0,753
ja	4	8,3 (16,7)	0,2 (3,6)	5	6,7 (14,9)	4,6 (4,0)	-4,4 (-13,7; 4,8) 0,349	-0,5 (-1,7; 0,7)	
nein	167	4,0 (10,9)	-1,0 (2,0)	160	6,5 (16,9)	1,9 (2,1)	-2,9 (-4,5; -1,3) <0,001	-0,1 (-0,3; 0,1)	
Raucher									0,012**
ja	76	4,4 (11,3)	-1,2 (2,4)	79	7,6 (18,5)	3,9 (2,4)	-5,1 (-7,4; -2,8) <0,001	-0,2 (-0,6; 0,1)	
nein	95	3,9 (10,7)	0,6 (2,3)	86	5,4 (15,2)	1,7 (2,3)	-1,1 (-3,2; 1,0) 0,289	-0,1 (-0,3; 0,2)	
Serumspiegel der LDH I									0,452
≤ ULN	110	3,0 (9,6)	-0,2 (2,3)	103	3,6 (11,3)	2,4 (2,3)	-2,6 (-4,4; -0,7) 0,007	-0,1 (-0,4; 0,2)	
> ULN	61	6,0 (12,9)	0,3 (2,4)	62	11,3 (22,5)	4,1 (2,5)	-3,9 (-6,7; -1,0) 0,007	-0,2 (-0,6; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,050*
≤ 2 * ULN	152	4,2 (11,1)	-1,0 (2,3)	152	5,7 (15,2)	2,4 (2,3)	-3,4 (-4,9; -1,8) <0,001	-0,1 (-0,3; 0,1)	
> 2 * ULN	19	3,5 (10,5)	3,2 (2,8)	13	15,4 (29,2)	-0,3 (3,6)	3,5 (-3,2; 10,2) 0,304	0,3 (-0,4; 1,0)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,028**
neoadjuvant	1	33,3 (N.A.)	11,5 (8,0)	1	0,0 (N.A.)	-7,4 (8,8)	18,9 (-2,0; 39,8) 0,077	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	3,3 (10,1)	-5,4 (3,9)	29	3,4 (13,6)	-0,7 (4,1)	-4,7 (-7,7; -1,7) 0,002	-0,2 (-0,7; 0,3)	
Fehlende Patienten	130	4,1 (11,0)	N.A. (N.A.)	135	7,2 (17,5)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,096*
< 6 Monate	9	0,0 (0,0)	-6,1 (4,0)	10	0,0 (0,0)	-4,9 (4,6)	-1,2 (-6,8; 4,4) 0,670	-0,1 (-0,9; 0,8)	
≥ 6 Monate	30	4,4 (11,5)	-6,0 (4,1)	18	5,6 (17,1)	0,8 (4,2)	-6,8 (-10,3; -3,2) <0,001	-0,3 (-0,9; 0,3)	
Fehlende Patienten	132	4,3 (11,2)	N.A. (N.A.)	137	7,1 (17,4)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,263
III	14	4,8 (12,1)	0,9 (2,7)	11	9,1 (21,6)	1,0 (3,1)	-0,0 (-5,4; 5,3) 0,994	-0,0 (-0,8; 0,8)	
IV	157	4,0 (10,9)	-0,3 (2,2)	154	6,3 (16,5)	2,9 (2,2)	-3,2 (-4,9; -1,6) <0,001	-0,1 (-0,3; 0,1)	

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Raucher und Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1 Status, Region, ECOG Performance Status, Serumspiegel der LDH II und Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Raucher, für Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie, Patienten mit PD-L1 Status negativ / nicht quantifizierbar, Patienten in den USA, Patienten in Australien, Patienten mit $LDH \leq 2 * ULN$, und für Patienten mit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie vor mehr als 6 Monaten zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $> -0,2$).

Für Patienten mit vorheriger neoadjuvanter Therapie zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis, das jedoch aufgrund der sehr geringen Patientenzahl von jeweils $n = 1$ als Artefakt anzusehen ist.

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

Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen für Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	171	12,9 (24,6)	-3,6 (3,3)	165	12,9 (23,7)	-2,6 (3,4)	-1,1 (-3,4; 1,2) 0,360	-0,0 (-0,2; 0,2)	
PD-L1 Status									0,558
positiv	75	11,1 (21,5)	-4,1 (3,5)	68	13,7 (24,6)	-3,8 (3,5)	-0,3 (-3,8; 3,2) 0,864	-0,0 (-0,3; 0,3)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	14,2 (26,8)	-3,2 (3,4)	97	12,4 (23,2)	-1,5 (3,4)	-1,7 (-4,8; 1,4) 0,281	-0,1 (-0,3; 0,2)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,218
M0 / M1a / M1b	71	10,8 (23,1)	-4,1 (3,5)	67	16,4 (26,2)	-1,3 (3,5)	-2,7 (-6,2; 0,8) 0,126	-0,1 (-0,4; 0,2)	
M1c	100	14,3 (25,6)	-3,6 (3,4)	98	10,5 (21,7)	-3,8 (3,4)	0,2 (-2,9; 3,3) 0,893	0,0 (-0,3; 0,3)	
Altersgruppe I									0,012**
< 65 Jahre	98	18,7 (28,7)	-2,5 (3,4)	89	16,1 (25,2)	1,0 (3,4)	-3,5 (-6,6; -0,5) 0,024	-0,1 (-0,4; 0,2)	
≥ 65 Jahre	73	5,0 (14,3)	-6,8 (3,5)	76	9,2 (21,5)	-9,1 (3,5)	2,3 (-1,1; 5,7) 0,177	0,1 (-0,2; 0,4)	
Altersgruppe II									0,018**
< 65 Jahre	98	18,7 (28,7)	-2,5 (3,4)	89	16,1 (25,2)	1,0 (3,4)	-3,5 (-6,6; -0,5) 0,023	-0,1 (-0,4; 0,2)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	5,3 (14,1)	-5,6 (3,5)	51	9,8 (20,3)	-9,5 (3,6)	3,8 (-0,2; 7,9) 0,065	0,2 (-0,2; 0,5)	

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

EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	23	4,3 (15,3)	-9,4 (3,9)	25	8,0 (24,1)	-8,5 (3,9)	-0,9 (-6,8; 5,0) 0,769	-0,0 (-0,6; 0,5)	
Geschlecht									0,368
männlich	115	13,6 (23,3)	-3,8 (3,3)	112	13,1 (23,8)	-3,5 (3,4)	-0,3 (-3,1; 2,5) 0,815	-0,0 (-0,3; 0,3)	
weiblich	56	11,3 (27,2)	-3,9 (3,6)	53	12,6 (23,8)	-1,3 (3,6)	-2,6 (-6,6; 1,4) 0,205	-0,1 (-0,5; 0,3)	
Rasse I									0,108*
weiß	166	12,4 (24,7)	-0,5 (2,2)	160	12,5 (23,6)	0,7 (2,3)	-1,2 (-3,6; 1,1) 0,293	-0,0 (-0,3; 0,2)	
asiatisch	1	33,3 (N.A.)	4,2 (10,2)	2	50,0 (23,6)	-22,1 (9,0)	26,3 (0,5; 52,2) 0,046	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	25,0 (16,7)	0,1 (5,3)	3	11,1 (19,2)	3,9 (6,8)	-3,8 (-19,6; 12,0) 0,638	-0,3 (-1,6; 1,0)	
Rasse II									0,295
weiß	166	12,4 (24,7)	-0,6 (2,2)	160	12,5 (23,6)	0,7 (2,3)	-1,3 (-3,6; 1,1) 0,285	-0,0 (-0,3; 0,2)	
andere	5	26,7 (14,9)	0,8 (4,8)	5	26,7 (27,9)	-5,2 (5,6)	6,0 (-7,4; 19,4) 0,380	0,5 (-0,7; 1,6)	
Region									0,001**
USA	43	19,4 (26,5)	-5,1 (3,6)	39	17,9 (25,2)	2,9 (3,7)	-8,0 (-12,6; -3,4) <0,001	-0,3 (-0,8; 0,1)	
Europäische Union	75	8,0 (22,5)	-3,1 (3,5)	82	9,3 (21,8)	-6,5 (3,6)	3,4 (0,1; 6,8) 0,046	0,1 (-0,2; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Australien	29	13,8 (27,5)	-7,4 (3,7)	27	16,0 (28,3)	-4,2 (3,7)	-3,1 (-8,6; 2,3) 0,262	-0,2 (-0,7; 0,4)	
Rest der Welt	24	15,3 (21,9)	-3,2 (3,8)	17	13,7 (20,6)	-3,0 (3,9)	-0,3 (-6,8; 6,2) 0,935	-0,0 (-0,6; 0,6)	
ECOG Performance Status									0,176*
0	127	11,3 (23,5)	-5,2 (3,3)	114	12,6 (23,2)	-3,2 (3,4)	-2,0 (-4,7; 0,6) 0,136	-0,1 (-0,3; 0,2)	
1	44	17,4 (27,4)	-1,0 (3,6)	51	13,7 (25,1)	-2,6 (3,6)	1,6 (-2,9; 6,2) 0,483	0,1 (-0,3; 0,5)	
Hirnmetastasen									0,651
ja	4	16,7 (19,2)	-6,6 (5,5)	5	20,0 (44,7)	-2,3 (5,9)	-4,3 (-18,3; 9,8) 0,551	-0,3 (-1,5; 0,9)	
nein	167	12,8 (24,7)	-2,0 (3,0)	160	12,7 (23,0)	-1,0 (3,0)	-1,0 (-3,3; 1,3) 0,405	-0,0 (-0,2; 0,2)	
Raucher									0,692
ja	76	11,0 (20,6)	-1,9 (3,5)	79	13,9 (26,5)	-0,3 (3,5)	-1,6 (-5,0; 1,8) 0,365	-0,1 (-0,4; 0,3)	
nein	95	14,4 (27,4)	-5,5 (3,4)	86	12,0 (21,0)	-4,9 (3,4)	-0,6 (-3,8; 2,5) 0,688	-0,0 (-0,3; 0,3)	
Serumspiegel der LDH I									0,999
≤ ULN	110	11,2 (23,1)	-4,1 (3,4)	103	14,2 (24,1)	-3,0 (3,4)	-1,1 (-3,9; 1,7) 0,452	-0,0 (-0,3; 0,2)	
> ULN	61	15,8 (26,9)	-2,3 (3,6)	62	10,8 (23,2)	-1,2 (3,6)	-1,1 (-5,1; 3,0) 0,599	-0,0 (-0,4; 0,3)	

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

EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,368
≤ 2 * ULN	152	12,9 (25,5)	-3,8 (3,4)	152	13,2 (24,3)	-3,0 (3,4)	-0,9 (-3,3; 1,5) 0,470	-0,0 (-0,2; 0,2)	
> 2 * ULN	19	12,3 (16,5)	-2,5 (4,1)	13	10,3 (16,0)	2,6 (4,9)	-5,1 (-14,1; 3,8) 0,261	-0,3 (-1,0; 0,4)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,761
neoadjuvant	1	0,0 (N.A.)	-10,1 (17,3)	1	0,0 (N.A.)	-18,8 (17,7)	8,7 (-34,3; 51,7) 0,691	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	16,7 (27,2)	-12,5 (8,6)	29	17,2 (31,6)	-14,6 (9,1)	2,0 (-4,8; 8,9) 0,557	0,0 (-0,4; 0,5)	
Fehlende Patienten	130	11,8 (23,8)	N.A. (N.A.)	135	12,1 (21,8)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,256
< 6 Monate	9	7,4 (14,7)	-8,5 (8,9)	10	10,0 (22,5)	-17,5 (10,1)	9,0 (-3,6; 21,6) 0,161	0,3 (-0,6; 1,2)	
≥ 6 Monate	30	20,0 (29,8)	-18,6 (9,1)	18	22,2 (36,2)	-19,2 (9,4)	0,6 (-7,5; 8,6) 0,888	0,0 (-0,6; 0,6)	
Fehlende Patienten	132	11,6 (23,7)	N.A. (N.A.)	137	11,9 (21,7)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,358
III	14	11,9 (28,1)	-1,7 (4,1)	11	15,2 (22,9)	-4,3 (4,5)	2,6 (-5,5; 10,7) 0,532	0,2 (-0,6; 0,9)	
IV	157	13,0 (24,4)	-4,5 (3,3)	154	12,8 (23,9)	-3,1 (3,2)	-1,4 (-3,8; 1,0) 0,253	-0,0 (-0,3; 0,2)	

EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Altersgruppe II und Region ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

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

Für Patienten < 65 Jahre, für asiatische Patienten sowie für Patienten aus den USA zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $> -0,2$).

Für Patienten ≥ 65 - < 75 Jahre sowie für Patienten aus der EU zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' $g > -0,2$). Für Patienten ECOG Performance Status 1 zeigte sich ein nicht signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab.

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

4.3.1.3.3.2.3 Subgruppenanalysen für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	171	75,2 (19,0)	-4,4 (3,2)	165	73,5 (20,4)	-6,6 (3,3)	2,2 (-0,1; 4,5) 0,056	0,1 (-0,2; 0,3)	
PD-L1 Status									0,881
positiv	75	76,8 (18,9)	-2,7 (3,4)	68	73,0 (21,3)	-5,1 (3,5)	2,4 (-1,0; 5,8) 0,167	0,1 (-0,2; 0,4)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	74,0 (19,0)	-6,2 (3,3)	97	73,9 (19,9)	-8,2 (3,3)	2,0 (-1,0; 5,1) 0,186	0,1 (-0,2; 0,3)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,963
M0 / M1a / M1b	71	78,4 (17,4)	-3,2 (3,4)	67	78,2 (19,0)	-5,5 (3,4)	2,3 (-1,2; 5,7) 0,195	0,1 (-0,3; 0,4)	
M1c	100	72,9 (19,8)	-5,6 (3,3)	98	70,3 (20,8)	-7,8 (3,4)	2,2 (-0,9; 5,2) 0,164	0,1 (-0,2; 0,3)	
Altersgruppe I									0,987
< 65 Jahre	98	74,2 (18,7)	-4,9 (3,3)	89	73,5 (20,0)	-7,2 (3,3)	2,3 (-0,8; 5,3) 0,143	0,1 (-0,2; 0,4)	
≥ 65 Jahre	73	76,5 (19,4)	-3,2 (3,4)	76	73,6 (21,0)	-5,4 (3,4)	2,2 (-1,1; 5,6) 0,193	0,1 (-0,2; 0,4)	
Altersgruppe II									0,888
< 65 Jahre	98	74,2 (18,7)	-4,8 (3,2)	89	73,5 (20,0)	-7,1 (3,3)	2,2 (-0,8; 5,2) 0,143	0,1 (-0,2; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 65 - < 75 Jahre	50	78,0 (17,6)	-0,9 (3,5)	51	73,4 (21,0)	-3,7 (3,5)	2,8 (-1,2; 6,8) 0,171	0,1 (-0,3; 0,5)	
≥ 75 Jahre	23	73,2 (22,7)	-8,0 (3,8)	25	74,0 (21,6)	-9,1 (3,8)	1,1 (-4,7; 6,9) 0,720	0,1 (-0,5; 0,6)	
Geschlecht									0,459
männlich	115	76,4 (19,1)	-2,9 (3,2)	112	72,5 (21,1)	-5,7 (3,3)	2,8 (0,0; 5,6) 0,047	0,1 (-0,2; 0,3)	
weiblich	56	72,6 (18,5)	-6,4 (3,5)	53	75,6 (19,0)	-7,3 (3,5)	1,0 (-3,0; 4,9) 0,637	0,0 (-0,3; 0,4)	
Rasse I									0,785
weiß	166	75,1 (19,0)	-2,2 (2,1)	160	73,4 (20,6)	-4,3 (2,1)	2,1 (-0,2; 4,4) 0,075	0,1 (-0,1; 0,3)	
asiatisch	1	91,7 (N.A.)	-1,7 (9,7)	2	75,0 (23,6)	-3,3 (9,3)	1,6 (-23,9; 27,2) 0,899	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	75,0 (22,6)	-8,0 (5,4)	3	77,8 (12,7)	-15,9 (6,9)	7,9 (-8,3; 24,1) 0,339	0,6 (-0,7; 1,9)	
Rasse II									0,673
weiß	166	75,1 (19,0)	-2,3 (2,1)	160	73,4 (20,6)	-4,4 (2,1)	2,1 (-0,2; 4,4) 0,075	0,1 (-0,1; 0,3)	
andere	5	78,3 (20,9)	-6,5 (4,8)	5	76,7 (14,9)	-11,5 (5,7)	5,1 (-8,5; 18,6) 0,466	0,4 (-0,7; 1,5)	
Region									0,120*
USA	43	82,6 (20,5)	-3,5 (3,5)	39	81,4 (20,4)	-5,2 (3,6)	1,7 (-2,9; 6,3) 0,465	0,1 (-0,4; 0,5)	

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

EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Europäische Union	75	72,9 (19,0)	-5,5 (3,5)	82	69,9 (20,7)	-7,8 (3,6)	2,3 (-1,1; 5,6) 0,183	0,1 (-0,2; 0,4)	
Australien	29	69,8 (16,1)	-0,4 (3,6)	27	71,6 (18,7)	-7,3 (3,7)	6,9 (1,4; 12,4) 0,014	0,4 (-0,2; 0,9)	
Rest der Welt	24	75,7 (16,1)	-9,4 (3,8)	17	76,0 (17,9)	-5,9 (3,9)	-3,5 (-10,0; 3,0) 0,290	-0,2 (-0,8; 0,4)	
ECOG Performance Status									0,053*
0	127	78,9 (17,4)	-4,5 (3,2)	114	78,1 (18,0)	-5,3 (3,3)	0,9 (-1,8; 3,5) 0,516	0,0 (-0,2; 0,3)	
1	44	64,6 (19,5)	-3,0 (3,5)	51	63,2 (21,9)	-9,0 (3,6)	6,0 (1,5; 10,5) 0,009	0,2 (-0,2; 0,6)	
Hirnmetastasen									0,105*
ja	4	75,0 (9,6)	-8,3 (5,3)	5	68,3 (29,7)	0,5 (5,7)	-8,8 (-22,4; 4,7) 0,201	-0,7 (-1,9; 0,5)	
nein	167	75,2 (19,1)	-5,0 (2,9)	160	73,7 (20,2)	-7,5 (2,9)	2,5 (0,2; 4,8) 0,031	0,1 (-0,1; 0,3)	
Raucher									0,110*
ja	76	75,5 (18,7)	-6,3 (3,4)	79	71,8 (21,2)	-6,4 (3,4)	0,2 (-3,2; 3,5) 0,924	0,0 (-0,3; 0,3)	
nein	95	74,9 (19,2)	-3,0 (3,3)	86	75,1 (19,7)	-6,9 (3,3)	3,9 (0,8; 7,0) 0,013	0,1 (-0,2; 0,4)	
Serumspiegel der LDH I									0,028**
≤ ULN	110	80,0 (16,6)	-4,5 (3,4)	103	76,7 (20,3)	-4,9 (3,4)	0,4 (-2,4; 3,3) 0,765	0,0 (-0,3; 0,3)	

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

EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
> ULN	61	66,5 (19,9)	-5,2 (3,6)	62	68,3 (19,6)	-11,3 (3,6)	6,1 (2,0; 10,2) 0,004	0,2 (-0,1; 0,6)	
Serumspiegel der LDH II									<0,001**
≤ 2 * ULN	152	76,5 (18,1)	-3,7 (3,3)	152	74,3 (20,6)	-5,0 (3,3)	1,4 (-1,0; 3,7) 0,253	0,0 (-0,2; 0,3)	
> 2 * ULN	19	64,5 (22,7)	-8,5 (4,0)	13	64,1 (16,1)	-28,7 (4,9)	20,2 (11,1; 29,4) <0,001	1,1 (0,4; 1,9)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,808
neoadjuvant	1	83,3 (N.A.)	-13,7 (14,7)	1	83,3 (N.A.)	-16,0 (15,6)	2,3 (-35,1; 39,8) 0,902	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	75,2 (17,2)	-9,0 (7,3)	29	72,7 (18,1)	-6,7 (7,6)	-2,3 (-8,0; 3,4) 0,425	-0,1 (-0,5; 0,4)	
Fehlende Patienten	130	75,1 (19,6)	N.A. (N.A.)	135	73,6 (21,0)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,660
< 6 Monate	9	73,1 (16,0)	-7,0 (7,8)	10	69,2 (13,1)	-6,8 (8,9)	-0,2 (-11,0; 10,6) 0,970	-0,0 (-0,9; 0,9)	
≥ 6 Monate	30	75,0 (17,5)	-10,6 (7,8)	18	74,1 (20,8)	-7,6 (7,9)	-3,0 (-9,9; 3,8) 0,385	-0,1 (-0,6; 0,5)	
Fehlende Patienten	132	75,4 (19,6)	N.A. (N.A.)	137	73,8 (20,9)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,281
III	14	75,0 (20,4)	-8,4 (3,9)	11	82,6 (10,8)	-6,4 (4,5)	-2,0 (-10,0; 6,0) 0,622	-0,1 (-0,9; 0,6)	
IV	157	75,2 (18,9)	-1,6 (3,2)	154	72,9 (20,8)	-4,1 (3,2)	2,6 (0,2; 5,0) 0,032	0,1 (-0,2; 0,3)	

EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Serumspiegel der LDH I und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen und Raucher ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten mit LDH $> ULN$, Patienten mit LDH $> 2 * ULN$, Patienten in Australien, Patienten mit ECOG Performance Status 1, Patienten ohne Hirnmetastasen sowie für Nichtraucher zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $< 0,2$).

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

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	171	86,9 (17,9)	2,4 (3,4)	165	87,5 (17,4)	-1,1 (3,4)	3,5 (1,1; 5,9) 0,004	0,1 (-0,1; 0,3)	
PD-L1 Status									0,764
positiv	75	88,0 (16,4)	3,3 (3,6)	68	88,9 (15,6)	-0,6 (3,6)	3,9 (0,3; 7,5) 0,034	0,1 (-0,2; 0,5)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	86,1 (19,0)	1,4 (3,5)	97	86,5 (18,6)	-1,8 (3,5)	3,2 (-0,0; 6,4) 0,052	0,1 (-0,2; 0,4)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,542
M0 / M1a / M1b	71	89,0 (15,6)	3,6 (3,6)	67	91,3 (13,6)	1,0 (3,6)	2,6 (-1,0; 6,3) 0,153	0,1 (-0,2; 0,4)	
M1c	100	85,5 (19,3)	0,9 (3,5)	98	84,8 (19,2)	-3,3 (3,5)	4,2 (1,0; 7,3) 0,011	0,1 (-0,2; 0,4)	
Altersgruppe I									0,887
< 65 Jahre	98	89,2 (15,4)	2,3 (3,5)	89	89,0 (16,5)	-1,4 (3,5)	3,7 (0,5; 6,9) 0,024	0,1 (-0,2; 0,4)	
≥ 65 Jahre	73	83,8 (20,4)	2,8 (3,6)	76	85,7 (18,3)	-0,5 (3,6)	3,3 (-0,2; 6,9) 0,067	0,1 (-0,2; 0,4)	
Altersgruppe II									0,968
< 65 Jahre	98	89,2 (15,4)	2,2 (3,5)	89	89,0 (16,5)	-1,4 (3,5)	3,7 (0,5; 6,9) 0,025	0,1 (-0,2; 0,4)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	85,7 (19,8)	3,8 (3,7)	51	87,5 (15,9)	0,2 (3,7)	3,6 (-0,8; 7,9) 0,107	0,1 (-0,3; 0,5)	

EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	23	79,7 (21,6)	0,6 (4,1)	25	82,1 (22,3)	-2,2 (4,1)	2,8 (-3,5; 9,0) 0,384	0,1 (-0,4; 0,7)	
Geschlecht									0,857
männlich	115	88,4 (17,3)	3,3 (3,4)	112	87,9 (18,2)	-0,3 (3,5)	3,6 (0,7; 6,6) 0,014	0,1 (-0,2; 0,4)	
weiblich	56	83,8 (18,9)	1,3 (3,7)	53	86,7 (15,8)	-1,8 (3,7)	3,2 (-1,1; 7,4) 0,143	0,1 (-0,3; 0,5)	
Rasse I									0,649
weiß	166	87,0 (17,9)	-0,9 (2,2)	160	87,4 (17,6)	-4,3 (2,2)	3,4 (1,0; 5,9) 0,006	0,1 (-0,1; 0,3)	
asiatisch	1	86,7 (N.A.)	11,0 (10,3)	2	90,0 (14,1)	-4,5 (9,4)	15,5 (-11,0; 42,0) 0,251	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	85,0 (22,0)	2,8 (5,8)	3	88,9 (7,7)	1,7 (7,3)	1,1 (-16,3; 18,5) 0,898	0,1 (-1,2; 1,3)	
Rasse II									0,797
weiß	166	87,0 (17,9)	-1,0 (2,2)	160	87,4 (17,6)	-4,4 (2,2)	3,4 (1,0; 5,9) 0,006	0,1 (-0,1; 0,3)	
andere	5	85,3 (19,1)	4,7 (5,2)	5	89,3 (8,9)	-0,7 (5,9)	5,3 (-9,0; 19,7) 0,466	0,4 (-0,7; 1,5)	
Region									0,286
USA	43	91,9 (14,9)	3,4 (3,7)	39	90,3 (16,8)	1,8 (3,8)	1,6 (-3,3; 6,4) 0,527	0,1 (-0,4; 0,5)	
Europäische Union	75	85,8 (18,2)	3,0 (3,7)	82	86,2 (17,3)	-0,8 (3,8)	3,9 (0,3; 7,4) 0,033	0,1 (-0,2; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Australien	29	80,9 (17,9)	4,6 (3,8)	27	84,4 (20,6)	-3,4 (3,8)	7,9 (2,1; 13,8) 0,008	0,4 (-0,1; 0,9)	
Rest der Welt	24	88,9 (20,1)	-1,6 (4,0)	17	92,2 (13,0)	-1,7 (4,1)	0,1 (-6,9; 7,0) 0,984	0,0 (-0,6; 0,6)	
ECOG Performance Status									0,013**
0	127	90,9 (14,0)	3,2 (3,4)	114	92,5 (12,5)	1,5 (3,4)	1,7 (-1,1; 4,4) 0,237	0,0 (-0,2; 0,3)	
1	44	75,6 (22,5)	3,4 (3,7)	51	76,2 (21,3)	-5,2 (3,7)	8,6 (3,9; 13,3) <0,001	0,3 (-0,1; 0,7)	
Hirnmetastasen									0,087*
ja	4	93,3 (13,3)	-1,9 (5,7)	5	76,0 (32,9)	7,0 (6,0)	-8,9 (-23,3; 5,5) 0,225	-0,6 (-1,8; 0,6)	
nein	167	86,8 (18,0)	1,5 (3,0)	160	87,8 (16,8)	-2,4 (3,1)	3,8 (1,4; 6,3) 0,002	0,1 (-0,1; 0,3)	
Raucher									0,335
ja	76	85,9 (16,5)	1,3 (3,6)	79	86,3 (18,4)	-0,9 (3,6)	2,2 (-1,4; 5,8) 0,225	0,1 (-0,2; 0,4)	
nein	95	87,8 (19,0)	3,1 (3,4)	86	88,5 (16,4)	-1,4 (3,5)	4,6 (1,3; 7,9) 0,006	0,1 (-0,2; 0,4)	
Serumspiegel der LDH I									0,289
≤ ULN	110	91,5 (11,9)	3,0 (3,6)	103	88,8 (17,5)	0,5 (3,6)	2,6 (-0,4; 5,6) 0,095	0,1 (-0,2; 0,3)	
> ULN	61	78,7 (23,2)	-0,4 (3,8)	62	85,3 (17,1)	-5,8 (3,8)	5,5 (1,1; 9,8) 0,014	0,2 (-0,2; 0,5)	

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

EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,139*
≤ 2 * ULN	152	88,4 (16,0)	4,2 (3,5)	152	87,7 (17,7)	0,8 (3,5)	3,4 (0,9; 5,9) 0,008	0,1 (-0,1; 0,3)	
> 2 * ULN	19	75,1 (26,4)	-5,7 (4,3)	13	84,6 (14,0)	-16,3 (5,1)	10,6 (1,3; 19,9) 0,025	0,6 (-0,1; 1,3)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,863
neoadjuvant	1	100,0 (N.A.)	-6,3 (18,8)	1	93,3 (N.A.)	3,5 (19,2)	-9,8 (-56,5; 37,0) 0,682	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	87,8 (17,0)	-6,0 (9,4)	29	91,5 (10,5)	-0,3 (9,7)	-5,6 (-13,4; 2,1) 0,155	-0,1 (-0,6; 0,4)	
Fehlende Patienten	130	86,6 (18,2)	N.A. (N.A.)	135	86,6 (18,5)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,523
< 6 Monate	9	94,1 (13,1)	-4,7 (10,1)	10	94,0 (8,6)	-2,6 (11,4)	-2,1 (-16,6; 12,4) 0,775	-0,1 (-0,9; 0,8)	
≥ 6 Monate	30	85,6 (17,9)	-7,9 (10,3)	18	89,6 (11,5)	-0,3 (10,3)	-7,6 (-17,0; 1,9) 0,115	-0,1 (-0,7; 0,4)	
Fehlende Patienten	132	86,8 (18,2)	N.A. (N.A.)	137	86,7 (18,4)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,971
III	14	85,7 (24,6)	2,0 (4,2)	11	91,5 (19,8)	-1,3 (4,7)	3,3 (-5,2; 11,9) 0,446	0,2 (-0,6; 1,0)	
IV	157	87,0 (17,2)	2,6 (3,3)	154	87,2 (17,3)	-0,9 (3,3)	3,5 (1,0; 6,0) 0,006	0,1 (-0,1; 0,3)	

EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30

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

Für die Subgruppenanalysen nach Hirnmetastasen und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten mit ECOG Performance Status 1 sowie Patienten ohne Hirnmetastasen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $< 0,2$).

Bei Patienten mit $LDH > 2 * ULN$ war das statistisch signifikante Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab erheblich größer als das statistisch signifikante Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab bei Patienten mit $LDH \leq 2 * ULN$. Beide Ergebnisse waren jedoch nicht klinisch relevant (untere Grenze 95 %-KI von Hedges' $g < 0,2$).

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

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

Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen für Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	171	84,5 (22,8)	-3,1 (4,2)	165	83,3 (24,5)	-6,3 (4,3)	3,2 (0,3; 6,1) 0,033	0,1 (-0,2; 0,3)	
PD-L1 Status									0,511
positiv	75	87,3 (18,1)	-2,0 (4,4)	68	86,0 (22,2)	-6,3 (4,5)	4,3 (-0,1; 8,7) 0,057	0,1 (-0,2; 0,4)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	82,3 (25,7)	-4,2 (4,3)	97	81,4 (25,9)	-6,5 (4,3)	2,3 (-1,6; 6,2) 0,253	0,1 (-0,2; 0,3)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,277
M0 / M1a / M1b	71	88,0 (19,4)	-1,4 (4,4)	67	90,3 (18,6)	-6,4 (4,4)	5,0 (0,6; 9,4) 0,026	0,1 (-0,2; 0,5)	
M1c	100	82,0 (24,7)	-4,3 (4,3)	98	78,6 (26,9)	-6,1 (4,4)	1,7 (-2,2; 5,7) 0,392	0,0 (-0,2; 0,3)	
Altersgruppe I									0,497
< 65 Jahre	98	82,5 (24,3)	-3,7 (4,3)	89	82,0 (27,0)	-7,7 (4,4)	4,0 (0,1; 8,0) 0,045	0,1 (-0,2; 0,4)	
≥ 65 Jahre	73	87,2 (20,3)	-2,0 (4,4)	76	84,9 (21,3)	-4,0 (4,5)	2,0 (-2,4; 6,4) 0,368	0,1 (-0,3; 0,4)	
Altersgruppe II									0,800
< 65 Jahre	98	82,5 (24,3)	-3,7 (4,3)	89	82,0 (27,0)	-7,7 (4,4)	4,0 (0,1; 7,9) 0,047	0,1 (-0,2; 0,4)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	89,0 (18,6)	-0,8 (4,6)	51	85,0 (23,2)	-2,8 (4,6)	2,0 (-3,3; 7,3) 0,459	0,1 (-0,3; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	23	83,3 (23,6)	-4,6 (5,0)	25	84,7 (17,3)	-6,6 (5,1)	2,0 (-5,6; 9,6) 0,605	0,1 (-0,5; 0,6)	
Geschlecht									0,850
männlich	115	85,8 (22,3)	-0,5 (4,2)	112	83,2 (25,6)	-3,9 (4,3)	3,4 (-0,2; 7,0) 0,064	0,1 (-0,2; 0,3)	
weiblich	56	81,8 (23,6)	-5,8 (4,6)	53	83,6 (22,3)	-8,6 (4,6)	2,8 (-2,4; 8,0) 0,297	0,1 (-0,3; 0,5)	
Rasse I									0,875
weiß	166	84,2 (22,9)	-3,8 (2,7)	160	83,5 (24,7)	-7,1 (2,7)	3,3 (0,3; 6,3) 0,029	0,1 (-0,1; 0,3)	
asiatisch	1	100,0 (N.A.)	-4,1 (12,5)	2	66,7 (23,6)	-4,2 (12,5)	0,1 (-33,6; 33,8) 0,995	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	91,7 (16,7)	-4,5 (7,1)	3	83,3 (16,7)	-2,4 (9,2)	-2,1 (-23,8; 19,6) 0,848	-0,1 (-1,4; 1,1)	
Rasse II									0,616
weiß	166	84,2 (22,9)	-3,8 (2,7)	160	83,5 (24,7)	-7,1 (2,7)	3,3 (0,3; 6,3) 0,029	0,1 (-0,1; 0,3)	
andere	5	93,3 (14,9)	-4,4 (6,3)	5	76,7 (19,0)	-3,0 (7,6)	-1,4 (-19,6; 16,8) 0,880	-0,1 (-1,2; 1,0)	
Region									0,338
USA	43	85,3 (25,8)	-0,4 (4,6)	39	86,8 (24,2)	-1,6 (4,8)	1,2 (-4,8; 7,1) 0,695	0,0 (-0,4; 0,5)	
Europäische Union	75	84,2 (22,9)	-3,3 (4,5)	82	80,5 (26,8)	-7,4 (4,7)	4,2 (-0,2; 8,5) 0,060	0,1 (-0,2; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Australien	29	80,5 (21,9)	-2,4 (4,7)	27	81,5 (22,8)	-9,7 (4,8)	7,3 (0,2; 14,5) 0,045	0,3 (-0,2; 0,8)	
Rest der Welt	24	88,9 (17,5)	-7,8 (4,9)	17	92,2 (10,4)	-5,8 (5,1)	-2,0 (-10,5; 6,4) 0,637	-0,1 (-0,7; 0,5)	
ECOG Performance Status									0,465
0	127	89,6 (17,3)	-0,9 (4,2)	114	89,3 (19,1)	-3,4 (4,3)	2,5 (-0,9; 5,9) 0,146	0,1 (-0,2; 0,3)	
1	44	69,7 (29,5)	-4,7 (4,6)	51	69,9 (29,6)	-9,7 (4,7)	5,1 (-0,8; 10,9) 0,089	0,2 (-0,2; 0,6)	
Hirnmetastasen									0,097*
ja	4	83,3 (13,6)	-8,2 (6,9)	5	63,3 (41,5)	3,1 (7,4)	-11,4 (-28,8; 6,1) 0,201	-0,7 (-1,9; 0,6)	
nein	167	84,5 (23,0)	-3,8 (3,8)	160	84,0 (23,7)	-7,4 (3,8)	3,6 (0,6; 6,6) 0,017	0,1 (-0,1; 0,3)	
Raucher									0,699
ja	76	84,9 (21,5)	-4,6 (4,5)	79	82,7 (24,8)	-7,2 (4,5)	2,5 (-1,8; 6,9) 0,253	0,1 (-0,2; 0,4)	
nein	95	84,2 (23,9)	-1,8 (4,3)	86	83,9 (24,3)	-5,5 (4,4)	3,7 (-0,3; 7,7) 0,069	0,1 (-0,2; 0,4)	
Serumspiegel der LDH I									0,603
≤ ULN	110	90,5 (17,0)	-2,0 (4,4)	103	84,8 (24,3)	-4,6 (4,5)	2,6 (-1,1; 6,3) 0,166	0,1 (-0,2; 0,3)	
> ULN	61	73,8 (27,6)	-7,3 (4,7)	62	80,9 (24,9)	-11,7 (4,8)	4,4 (-1,1; 9,9) 0,118	0,1 (-0,2; 0,5)	

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

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,601
≤ 2 * ULN	152	86,0 (21,9)	0,3 (4,4)	152	83,8 (24,6)	-3,2 (4,4)	3,4 (0,3; 6,5) 0,030	0,1 (-0,2; 0,3)	
> 2 * ULN	19	72,8 (26,8)	-16,8 (5,3)	13	78,2 (23,9)	-23,6 (6,7)	6,8 (-5,6; 19,3) 0,281	0,3 (-0,4; 1,0)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,719
neoadjuvant	1	100,0 (N.A.)	-12,1 (20,2)	1	100,0 (N.A.)	5,4 (21,4)	-17,5 (-69,3; 34,2) 0,506	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	85,4 (18,6)	-8,7 (9,8)	29	85,1 (19,6)	-0,7 (10,2)	-8,0 (-15,6; -0,4) 0,039	-0,1 (-0,6; 0,3)	
Fehlende Patienten	130	84,1 (24,0)	N.A. (N.A.)	135	82,8 (25,5)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,442
< 6 Monate	9	88,9 (14,4)	-7,6 (10,4)	10	88,3 (17,7)	-4,3 (11,8)	-3,4 (-17,9; 11,2) 0,650	-0,1 (-1,0; 0,8)	
≥ 6 Monate	30	83,9 (19,8)	-10,5 (10,5)	18	82,4 (21,0)	-0,6 (10,7)	-10,0 (-19,2; -0,8) 0,034	-0,2 (-0,8; 0,4)	
Fehlende Patienten	132	84,3 (23,9)	N.A. (N.A.)	137	83,1 (25,4)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,167*
III	14	81,0 (29,9)	-5,9 (5,1)	11	87,9 (18,4)	-2,1 (5,8)	-3,8 (-14,1; 6,5) 0,472	-0,2 (-1,0; 0,6)	
IV	157	84,8 (22,1)	-2,2 (4,1)	154	83,0 (24,9)	-6,0 (4,1)	3,8 (0,8; 6,9) 0,015	0,1 (-0,1; 0,3)	

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Hirnmetastasen und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten mit Hirnmetastasen sowie Patienten mit AJCC-Stadium IV zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $< 0,2$).

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

Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen für Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	171	79,3 (18,2)	7,3 (2,8)	165	79,2 (18,0)	5,6 (2,8)	1,7 (-0,2; 3,6) 0,077	0,0 (-0,2; 0,3)	
PD-L1 Status									0,446
positiv	75	82,0 (17,3)	7,5 (2,9)	68	82,7 (17,2)	6,7 (3,0)	0,9 (-2,0; 3,8) 0,546	0,0 (-0,3; 0,4)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	77,3 (18,8)	7,1 (2,8)	97	76,7 (18,2)	4,8 (2,8)	2,4 (-0,2; 4,9) 0,067	0,1 (-0,2; 0,4)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,859
M0 / M1a / M1b	71	79,6 (18,4)	8,1 (2,9)	67	79,6 (19,3)	6,2 (2,9)	1,9 (-1,0; 4,8) 0,195	0,1 (-0,3; 0,4)	
M1c	100	79,2 (18,2)	6,6 (2,8)	98	78,9 (17,1)	5,0 (2,9)	1,6 (-1,0; 4,1) 0,229	0,1 (-0,2; 0,3)	
Altersgruppe I									0,944
< 65 Jahre	98	78,5 (17,0)	6,5 (2,8)	89	79,4 (18,2)	4,7 (2,8)	1,8 (-0,7; 4,4) 0,163	0,1 (-0,2; 0,4)	
≥ 65 Jahre	73	80,5 (19,8)	9,3 (2,9)	76	78,9 (17,9)	7,6 (2,9)	1,7 (-1,1; 4,5) 0,243	0,1 (-0,3; 0,4)	
Altersgruppe II									0,055*
< 65 Jahre	98	78,5 (17,0)	6,7 (2,8)	89	79,4 (18,2)	4,8 (2,8)	1,8 (-0,7; 4,4) 0,157	0,1 (-0,2; 0,4)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	81,0 (18,5)	9,5 (3,0)	51	77,8 (17,4)	10,2 (3,0)	-0,7 (-4,1; 2,7) 0,704	-0,0 (-0,4; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	23	79,3 (22,6)	9,0 (3,2)	25	81,3 (19,0)	2,3 (3,3)	6,7 (1,8; 11,6) 0,008	0,4 (-0,2; 1,0)	
Geschlecht									0,995
männlich	115	81,4 (16,2)	9,0 (2,8)	112	80,2 (18,2)	7,2 (2,8)	1,7 (-0,6; 4,1) 0,148	0,1 (-0,2; 0,3)	
weiblich	56	75,1 (21,3)	5,7 (3,0)	53	77,0 (17,4)	4,0 (3,0)	1,7 (-1,6; 5,1) 0,315	0,1 (-0,3; 0,5)	
Rasse I									0,971
weiß	166	79,0 (18,3)	4,6 (1,9)	160	79,1 (18,0)	2,8 (1,9)	1,8 (-0,2; 3,7) 0,075	0,1 (-0,1; 0,3)	
asiatisch	1	100,0 (N.A.)	5,9 (8,7)	2	66,7 (23,6)	6,0 (7,6)	-0,2 (-22,1; 21,7) 0,988	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	89,6 (8,0)	10,1 (4,4)	3	91,7 (14,4)	9,5 (5,6)	0,6 (-12,6; 13,7) 0,930	0,1 (-1,2; 1,3)	
Rasse II									0,885
weiß	166	79,0 (18,3)	4,6 (1,9)	160	79,1 (18,0)	2,9 (1,9)	1,8 (-0,2; 3,7) 0,073	0,1 (-0,1; 0,3)	
andere	5	91,7 (8,3)	9,3 (4,0)	5	81,7 (20,7)	8,3 (4,7)	0,9 (-10,2; 12,0) 0,869	0,1 (-1,0; 1,2)	
Region									0,164*
USA	43	85,3 (14,5)	8,9 (3,0)	39	82,3 (13,7)	9,2 (3,1)	-0,3 (-4,2; 3,6) 0,876	-0,0 (-0,4; 0,4)	
Europäische Union	75	76,1 (19,8)	7,4 (3,0)	82	77,0 (20,1)	5,8 (3,1)	1,6 (-1,2; 4,4) 0,271	0,1 (-0,3; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Australien	29	82,5 (14,1)	9,6 (3,1)	27	79,6 (15,9)	3,4 (3,1)	6,3 (1,6; 10,9) 0,008	0,4 (-0,1; 0,9)	
Rest der Welt	24	75,0 (20,7)	3,8 (3,2)	17	81,9 (18,7)	3,8 (3,3)	0,0 (-5,5; 5,5) 0,995	0,0 (-0,6; 0,6)	
ECOG Performance Status									0,004**
0	127	80,5 (17,6)	7,1 (2,8)	114	79,7 (17,8)	7,0 (2,8)	0,0 (-2,2; 2,3) 0,971	0,0 (-0,3; 0,3)	
1	44	75,9 (19,6)	9,3 (3,0)	51	78,1 (18,6)	2,8 (3,0)	6,6 (2,8; 10,3) <0,001	0,3 (-0,1; 0,7)	
Hirnmetastasen									0,416
ja	4	91,7 (11,8)	6,5 (4,6)	5	85,0 (9,1)	9,6 (5,0)	-3,1 (-14,8; 8,7) 0,607	-0,3 (-1,4; 0,9)	
nein	167	79,0 (18,3)	6,2 (2,5)	160	79,0 (18,2)	4,4 (2,5)	1,9 (-0,1; 3,8) 0,060	0,1 (-0,2; 0,3)	
Raucher									0,253
ja	76	79,3 (15,9)	5,6 (2,9)	79	78,9 (19,0)	5,1 (2,9)	0,5 (-2,4; 3,3) 0,736	0,0 (-0,3; 0,3)	
nein	95	79,4 (20,0)	8,8 (2,8)	86	79,5 (17,1)	6,0 (2,9)	2,8 (0,2; 5,4) 0,038	0,1 (-0,2; 0,4)	
Serumspiegel der LDH I									0,192*
≤ ULN	110	80,4 (18,9)	7,1 (2,8)	103	80,0 (18,8)	6,3 (2,9)	0,8 (-1,5; 3,2) 0,490	0,0 (-0,2; 0,3)	
> ULN	61	77,5 (16,9)	7,5 (3,0)	62	77,8 (16,5)	3,9 (3,0)	3,6 (0,2; 7,0) 0,038	0,2 (-0,2; 0,5)	

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

EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,126*
≤ 2 * ULN	152	79,3 (18,4)	8,1 (2,8)	152	79,7 (17,9)	6,6 (2,8)	1,5 (-0,5; 3,5) 0,133	0,0 (-0,2; 0,3)	
> 2 * ULN	19	79,4 (17,0)	3,8 (3,4)	13	73,7 (18,3)	-3,8 (4,1)	7,6 (0,1; 15,2) 0,048	0,5 (-0,2; 1,2)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,572
neoadjuvant	1	66,7 (N.A.)	13,6 (11,6)	1	100,0 (N.A.)	8,8 (12,2)	4,8 (-23,9; 33,5) 0,742	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	81,9 (17,9)	4,1 (6,4)	29	78,4 (17,5)	7,6 (6,7)	-3,5 (-8,2; 1,3) 0,149	-0,1 (-0,6; 0,4)	
Fehlende Patienten	130	78,7 (18,4)	N.A. (N.A.)	135	79,2 (18,1)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,096*
< 6 Monate	9	85,2 (12,3)	3,7 (6,7)	10	76,7 (17,5)	14,0 (7,6)	-10,2 (-19,3; -1,1) 0,028	-0,4 (-1,3; 0,4)	
≥ 6 Monate	30	80,3 (19,3)	7,1 (6,9)	18	80,1 (18,1)	8,3 (6,9)	-1,2 (-6,9; 4,5) 0,674	-0,0 (-0,6; 0,5)	
Fehlende Patienten	132	78,7 (18,3)	N.A. (N.A.)	137	79,3 (18,1)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,498
III	14	75,6 (26,8)	5,8 (3,4)	11	83,3 (16,7)	6,3 (3,8)	-0,5 (-7,3; 6,3) 0,880	-0,0 (-0,8; 0,7)	
IV	157	79,7 (17,3)	8,2 (2,7)	154	78,9 (18,1)	6,3 (2,7)	1,9 (-0,1; 3,9) 0,059	0,1 (-0,2; 0,3)	

EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30

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

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe II, Region, Serumspiegel der LDH I, Serumspiegel der LDH II und Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten mit ECOG Performance Status 1, Patienten ≥ 75 Jahre, Patienten aus Australien, Patienten mit LDH $> ULN$ sowie Patienten mit LDH $> 2 * ULN$ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $< 0,2$).

Für Patienten, deren vorherige adjuvante Therapie vor weniger als 6 Monaten beendet war, zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' $g > -0,2$).

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

Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen für Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Fragestellung A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	171	91,7 (13,3)	-1,0 (2,5)	165	88,3 (17,3)	-1,6 (2,5)	0,6 (-1,2; 2,3) 0,526	0,0 (-0,2; 0,2)	
PD-L1 Status									0,793
positiv	75	93,6 (11,6)	-0,9 (2,6)	68	88,0 (16,0)	-1,2 (2,7)	0,3 (-2,3; 2,9) 0,825	0,0 (-0,3; 0,3)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	90,3 (14,4)	-1,0 (2,6)	97	88,5 (18,2)	-1,8 (2,6)	0,8 (-1,6; 3,1) 0,516	0,0 (-0,3; 0,3)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,563
M0 / M1a / M1b	71	92,3 (12,5)	-0,1 (2,7)	67	87,3 (17,2)	-1,3 (2,7)	1,2 (-1,5; 3,8) 0,393	0,1 (-0,3; 0,4)	
M1c	100	91,3 (13,9)	-1,7 (2,6)	98	88,9 (17,4)	-1,8 (2,6)	0,1 (-2,2; 2,4) 0,927	0,0 (-0,3; 0,3)	
Altersgruppe I									0,270
< 65 Jahre	98	92,0 (12,0)	-1,5 (2,6)	89	90,3 (16,8)	-1,2 (2,6)	-0,3 (-2,6; 2,1) 0,834	-0,0 (-0,3; 0,3)	
≥ 65 Jahre	73	91,3 (15,0)	-0,0 (2,7)	76	86,0 (17,6)	-1,7 (2,7)	1,7 (-0,9; 4,3) 0,196	0,1 (-0,2; 0,4)	
Altersgruppe II									0,371
< 65 Jahre	98	92,0 (12,0)	-1,4 (2,6)	89	90,3 (16,8)	-1,1 (2,6)	-0,3 (-2,6; 2,1) 0,826	-0,0 (-0,3; 0,3)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	92,3 (15,1)	0,8 (2,7)	51	88,2 (16,1)	-0,3 (2,7)	1,0 (-2,1; 4,2) 0,513	0,1 (-0,3; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	23	89,1 (14,7)	-1,7 (3,0)	25	81,3 (20,0)	-5,0 (3,0)	3,3 (-1,2; 7,9) 0,152	0,2 (-0,3; 0,8)	
Geschlecht									0,103*
männlich	115	92,2 (12,6)	0,4 (2,5)	112	89,0 (15,9)	-1,2 (2,6)	1,6 (-0,5; 3,7) 0,144	0,1 (-0,2; 0,3)	
weiblich	56	90,8 (14,9)	-3,0 (2,7)	53	86,8 (20,0)	-1,5 (2,7)	-1,5 (-4,6; 1,5) 0,329	-0,1 (-0,4; 0,3)	
Rasse I									0,467
weiß	166	91,6 (13,5)	-4,0 (1,7)	160	88,3 (17,2)	-4,8 (1,7)	0,8 (-1,0; 2,5) 0,407	0,0 (-0,2; 0,3)	
asiatisch	1	100,0 (N.A.)	-3,5 (7,8)	2	75,0 (35,4)	5,1 (7,0)	-8,6 (-28,5; 11,3) 0,399	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	95,8 (8,3)	-2,0 (4,0)	3	94,4 (9,6)	2,5 (5,1)	-4,4 (-16,4; 7,5) 0,468	-0,4 (-1,7; 0,8)	
Rasse II									0,226
weiß	166	91,6 (13,5)	-4,0 (1,7)	160	88,3 (17,2)	-4,8 (1,7)	0,8 (-1,0; 2,5) 0,404	0,0 (-0,2; 0,3)	
andere	5	96,7 (7,5)	-2,2 (3,6)	5	86,7 (21,7)	3,4 (4,3)	-5,6 (-15,7; 4,5) 0,279	-0,6 (-1,7; 0,6)	
Region									0,016**
USA	43	94,6 (10,1)	-0,6 (2,7)	39	90,2 (14,2)	0,1 (2,8)	-0,7 (-4,2; 2,8) 0,688	-0,0 (-0,5; 0,4)	
Europäische Union	75	91,8 (14,3)	-0,9 (2,7)	82	87,0 (19,2)	-0,8 (2,8)	-0,1 (-2,7; 2,5) 0,939	-0,0 (-0,3; 0,3)	

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

EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Australien	29	88,5 (14,2)	1,3 (2,8)	27	88,3 (15,9)	-5,2 (2,8)	6,6 (2,4; 10,7) 0,002	0,4 (-0,1; 1,0)	
Rest der Welt	24	90,3 (13,8)	-3,3 (2,9)	17	90,2 (16,7)	-0,5 (3,0)	-2,7 (-7,7; 2,2) 0,280	-0,2 (-0,8; 0,4)	
ECOG Performance Status									0,264
0	127	93,7 (12,4)	0,6 (2,5)	114	90,1 (15,5)	0,6 (2,6)	-0,0 (-2,1; 2,0) 0,977	-0,0 (-0,3; 0,3)	
1	44	86,0 (14,4)	-1,9 (2,8)	51	84,3 (20,4)	-4,2 (2,8)	2,3 (-1,2; 5,7) 0,198	0,1 (-0,3; 0,5)	
Hirnmetastasen									0,840
ja	4	100,0 (0,0)	-1,4 (4,2)	5	93,3 (9,1)	-0,9 (4,5)	-0,5 (-11,2; 10,1) 0,925	-0,0 (-1,2; 1,1)	
nein	167	91,5 (13,4)	-1,0 (2,3)	160	88,1 (17,5)	-1,6 (2,3)	0,6 (-1,2; 2,4) 0,511	0,0 (-0,2; 0,2)	
Raucher									0,944
ja	76	91,2 (12,0)	-1,5 (2,7)	79	86,9 (18,8)	-2,0 (2,7)	0,5 (-2,1; 3,1) 0,710	0,0 (-0,3; 0,3)	
nein	95	92,1 (14,4)	-0,5 (2,6)	86	89,5 (15,8)	-1,1 (2,6)	0,6 (-1,8; 3,0) 0,608	0,0 (-0,3; 0,3)	
Serumspiegel der LDH I									0,522
≤ ULN	110	94,5 (10,6)	-0,2 (2,6)	103	87,5 (17,6)	-1,2 (2,6)	1,0 (-1,2; 3,2) 0,361	0,0 (-0,2; 0,3)	
> ULN	61	86,6 (16,0)	-3,2 (2,7)	62	89,5 (16,9)	-3,0 (2,7)	-0,2 (-3,3; 2,9) 0,879	-0,0 (-0,4; 0,3)	

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

EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,316
≤ 2 * ULN	152	92,2 (13,1)	0,7 (2,6)	152	88,2 (17,1)	-0,3 (2,6)	1,0 (-0,8; 2,8) 0,275	0,0 (-0,2; 0,3)	
> 2 * ULN	19	87,7 (14,5)	-8,0 (3,1)	13	89,7 (19,9)	-5,4 (3,8)	-2,7 (-9,6; 4,3) 0,451	-0,2 (-0,9; 0,5)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,415
neoadjuvant	1	83,3 (N.A.)	-4,1 (10,5)	1	100,0 (N.A.)	9,2 (10,9)	-13,3 (-39,0; 12,3) 0,308	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	91,7 (14,1)	6,1 (5,7)	29	90,2 (17,5)	8,8 (5,9)	-2,7 (-6,9; 1,6) 0,218	-0,1 (-0,5; 0,4)	
Fehlende Patienten	130	91,8 (13,2)	N.A. (N.A.)	135	87,8 (17,3)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,513
< 6 Monate	9	94,4 (11,8)	4,2 (5,9)	10	96,7 (7,0)	9,7 (6,7)	-5,5 (-13,5; 2,6) 0,182	-0,3 (-1,1; 0,6)	
≥ 6 Monate	30	90,6 (15,0)	8,2 (6,0)	18	86,1 (20,8)	10,6 (6,2)	-2,3 (-7,5; 2,8) 0,367	-0,1 (-0,7; 0,5)	
Fehlende Patienten	132	91,8 (13,1)	N.A. (N.A.)	137	88,0 (17,2)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,949
III	14	88,1 (19,0)	-2,5 (3,1)	11	87,9 (21,2)	-3,3 (3,4)	0,8 (-5,4; 6,9) 0,809	0,1 (-0,7; 0,8)	
IV	157	92,0 (12,7)	0,6 (2,5)	154	88,3 (17,1)	0,0 (2,5)	0,5 (-1,3; 2,4) 0,559	0,0 (-0,2; 0,2)	

EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30

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

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten aus Australien zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $< 0,2$). Für Männer zeigte sich ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, für Frauen ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab.

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

Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen für Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	171	83,9 (23,0)	-0,4 (3,8)	165	81,6 (25,1)	-2,9 (3,8)	2,4 (-0,2; 5,1) 0,068	0,0 (-0,2; 0,3)	
PD-L1 Status									0,758
positiv	75	88,0 (19,5)	0,6 (3,9)	68	80,1 (26,7)	-2,3 (4,0)	2,9 (-1,0; 6,9) 0,149	0,1 (-0,2; 0,4)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	80,7 (25,1)	-1,4 (3,9)	97	82,6 (24,0)	-3,5 (3,9)	2,1 (-1,5; 5,6) 0,249	0,1 (-0,2; 0,3)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,613
M0 / M1a / M1b	71	87,8 (20,1)	1,7 (4,0)	67	84,8 (25,6)	-1,5 (4,0)	3,2 (-0,7; 7,1) 0,111	0,1 (-0,2; 0,4)	
M1c	100	81,2 (24,6)	-2,3 (3,8)	98	79,4 (24,7)	-4,2 (3,9)	1,8 (-1,7; 5,4) 0,309	0,0 (-0,2; 0,3)	
Altersgruppe I									0,349
< 65 Jahre	98	83,3 (21,4)	-2,3 (3,8)	89	78,8 (26,2)	-3,4 (3,9)	1,1 (-2,5; 4,6) 0,544	0,0 (-0,3; 0,3)	
≥ 65 Jahre	73	84,7 (25,1)	2,7 (4,0)	76	84,9 (23,6)	-0,9 (4,0)	3,6 (-0,3; 7,5) 0,071	0,1 (-0,2; 0,4)	
Altersgruppe II									0,405
< 65 Jahre	98	83,3 (21,4)	-2,2 (3,8)	89	78,8 (26,2)	-3,3 (3,9)	1,1 (-2,5; 4,6) 0,550	0,0 (-0,3; 0,3)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	86,3 (23,7)	2,9 (4,1)	51	84,3 (24,6)	0,6 (4,2)	2,3 (-2,5; 7,1) 0,347	0,1 (-0,3; 0,5)	

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

EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	23	81,2 (28,1)	2,2 (4,5)	25	86,0 (21,9)	-4,2 (4,6)	6,4 (-0,5; 13,2) 0,068	0,3 (-0,3; 0,8)	
Geschlecht									0,237
männlich	115	86,2 (22,1)	-0,2 (3,8)	112	81,3 (26,3)	-1,5 (3,8)	1,3 (-1,9; 4,5) 0,411	0,0 (-0,2; 0,3)	
weiblich	56	79,2 (24,3)	0,1 (4,1)	53	82,4 (22,7)	-4,7 (4,1)	4,8 (0,1; 9,4) 0,045	0,2 (-0,2; 0,5)	
Rasse I									0,501
weiß	166	83,6 (23,2)	1,5 (2,4)	160	81,9 (25,1)	-1,2 (2,4)	2,7 (0,0; 5,4) 0,047	0,1 (-0,1; 0,3)	
asiatisch	1	100,0 (N.A.)	-7,3 (11,2)	2	66,7 (47,1)	2,5 (11,2)	-9,8 (-39,9; 20,3) 0,524	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	91,7 (9,6)	-4,1 (6,4)	3	77,8 (19,2)	1,9 (8,2)	-6,0 (-25,4; 13,4) 0,546	-0,4 (-1,7; 0,9)	
Rasse II									0,250
weiß	166	83,6 (23,2)	1,6 (2,4)	160	81,9 (25,1)	-1,1 (2,4)	2,7 (0,0; 5,4) 0,046	0,1 (-0,1; 0,3)	
andere	5	93,3 (9,1)	-4,8 (5,6)	5	73,3 (27,9)	2,1 (6,8)	-7,0 (-23,2; 9,3) 0,401	-0,5 (-1,6; 0,7)	
Region									0,024**
USA	43	86,0 (27,0)	0,1 (4,1)	39	85,9 (21,8)	-0,8 (4,2)	0,8 (-4,5; 6,1) 0,759	0,0 (-0,4; 0,5)	
Europäische Union	75	85,3 (19,8)	-1,3 (4,0)	82	79,3 (26,1)	-2,0 (4,2)	0,7 (-3,1; 4,6) 0,707	0,0 (-0,3; 0,3)	

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

EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Australien	29	75,3 (26,6)	5,6 (4,2)	27	77,2 (28,9)	-5,9 (4,3)	11,5 (5,1; 17,9) <0,001	0,5 (-0,0; 1,0)	
Rest der Welt	24	86,1 (18,8)	-2,7 (4,4)	17	90,2 (18,7)	-2,4 (4,5)	-0,2 (-7,8; 7,3) 0,949	-0,0 (-0,6; 0,6)	
ECOG Performance Status									0,172*
0	127	88,3 (18,1)	0,8 (3,8)	114	86,4 (23,3)	-0,5 (3,8)	1,4 (-1,7; 4,4) 0,383	0,0 (-0,2; 0,3)	
1	44	71,2 (30,2)	-0,6 (4,1)	51	70,9 (26,0)	-6,1 (4,2)	5,6 (0,4; 10,8) 0,036	0,2 (-0,2; 0,6)	
Hirnmetastasen									0,093*
ja	4	79,2 (31,5)	-4,8 (6,2)	5	66,7 (39,1)	5,9 (6,6)	-10,7 (-26,2; 4,9) 0,178	-0,7 (-1,9; 0,5)	
nein	167	84,0 (22,9)	-1,3 (3,4)	160	82,1 (24,6)	-4,1 (3,4)	2,8 (0,2; 5,5) 0,037	0,1 (-0,2; 0,3)	
Raucher									0,176*
ja	76	85,5 (19,9)	-2,4 (4,0)	79	81,4 (26,1)	-2,9 (4,0)	0,4 (-3,5; 4,3) 0,821	0,0 (-0,3; 0,3)	
nein	95	82,6 (25,3)	1,2 (3,8)	86	81,8 (24,3)	-2,9 (3,9)	4,1 (0,5; 7,7) 0,024	0,1 (-0,2; 0,4)	
Serumspiegel der LDH I									0,954
≤ ULN	110	88,5 (19,1)	0,1 (3,9)	103	84,0 (24,4)	-2,3 (3,9)	2,4 (-0,9; 5,6) 0,150	0,1 (-0,2; 0,3)	
> ULN	61	75,7 (27,0)	-2,3 (4,1)	62	77,7 (26,1)	-4,9 (4,2)	2,5 (-2,3; 7,3) 0,299	0,1 (-0,3; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,456
≤ 2 * ULN	152	85,2 (21,7)	0,6 (3,9)	152	82,1 (25,6)	-1,7 (3,9)	2,3 (-0,4; 5,1) 0,092	0,0 (-0,2; 0,3)	
> 2 * ULN	19	73,7 (30,1)	-5,0 (4,7)	13	75,6 (18,8)	-11,7 (6,0)	6,7 (-4,4; 17,8) 0,237	0,3 (-0,4; 1,0)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,370
neoadjuvant	1	100,0 (N.A.)	-18,8 (19,5)	1	100,0 (N.A.)	7,5 (20,4)	-26,2 (-75,4; 22,9) 0,294	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	83,3 (21,0)	3,4 (10,0)	29	81,6 (24,5)	7,2 (10,3)	-3,8 (-11,4; 3,9) 0,330	-0,1 (-0,5; 0,4)	
Fehlende Patienten	130	84,0 (23,7)	N.A. (N.A.)	135	81,5 (25,4)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,656
< 6 Monate	9	88,9 (14,4)	6,6 (10,5)	10	80,0 (20,5)	12,7 (12,0)	-6,1 (-20,6; 8,4) 0,411	-0,2 (-1,0; 0,7)	
≥ 6 Monate	30	81,1 (22,6)	3,2 (10,8)	18	81,5 (27,3)	5,4 (10,8)	-2,2 (-11,5; 7,1) 0,640	-0,0 (-0,6; 0,5)	
Fehlende Patienten	132	84,2 (23,6)	N.A. (N.A.)	137	81,8 (25,3)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,465
III	14	83,3 (29,2)	-2,2 (4,6)	11	89,4 (26,1)	-1,3 (5,2)	-0,9 (-10,1; 8,4) 0,855	-0,0 (-0,8; 0,7)	
IV	157	84,0 (22,5)	0,4 (3,7)	154	81,1 (25,1)	-2,3 (3,7)	2,7 (-0,0; 5,5) 0,050	0,1 (-0,2; 0,3)	

EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30

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

Für die Subgruppenanalysen nach ECOG Performance Status, Hirnmetastasen und Raucher ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten aus Australien, Patienten mit ECOG Performance Status 1, Patienten ohne Hirnmetastasen sowie für Nichtraucher zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $< 0,2$).

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

4.3.1.3.3.2.4 Subgruppenanalysen für Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D-Indexwert (utility score) aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	170	0,796 (0,236)	0,029 (0,034)	164	0,803 (0,226)	0,002 (0,034)	0,028 (0,004; 0,051) 0,020	0,063 (-0,151; 0,277)	
PD-L1 Status									0,741
positiv	74	0,838 (0,194)	0,036 (0,035)	67	0,836 (0,193)	0,013 (0,036)	0,023 (-0,012; 0,058) 0,195	0,077 (-0,252; 0,406)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	0,764 (0,260)	0,023 (0,035)	97	0,781 (0,245)	-0,008 (0,035)	0,031 (-0,000; 0,063) 0,051	0,091 (-0,190; 0,372)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,416
M0 / M1a / M1b	71	0,836 (0,192)	0,031 (0,036)	66	0,824 (0,235)	0,015 (0,036)	0,017 (-0,019; 0,052) 0,352	0,056 (-0,277; 0,390)	
M1c	99	0,768 (0,260)	0,024 (0,034)	98	0,790 (0,220)	-0,012 (0,035)	0,036 (0,005; 0,068) 0,023	0,105 (-0,174; 0,383)	
Altersgruppe I									0,063*
< 65 Jahre	98	0,803 (0,201)	0,032 (0,034)	89	0,810 (0,219)	-0,016 (0,035)	0,048 (0,017; 0,079) 0,003	0,142 (-0,144; 0,428)	
≥ 65 Jahre	72	0,787 (0,278)	0,030 (0,036)	75	0,796 (0,236)	0,026 (0,036)	0,004 (-0,031; 0,038) 0,837	0,012 (-0,310; 0,334)	
Altersgruppe II									0,169*
< 65 Jahre	98	0,803 (0,201)	0,032 (0,034)	89	0,810 (0,219)	-0,015 (0,035)	0,048 (0,016; 0,079) 0,003	0,142 (-0,145; 0,428)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	0,798 (0,289)	0,036 (0,036)	50	0,829 (0,213)	0,029 (0,037)	0,007 (-0,034; 0,049) 0,726	0,029 (-0,360; 0,418)	

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

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	22	0,763 (0,254)	0,016 (0,040)	25	0,728 (0,269)	0,021 (0,041)	-0,005 (-0,066; 0,056) 0,872	-0,025 (-0,589; 0,538)	
Geschlecht									0,272
männlich	114	0,814 (0,236)	0,065 (0,034)	111	0,798 (0,240)	0,029 (0,034)	0,037 (0,008; 0,065) 0,012	0,101 (-0,160; 0,362)	
weiblich	56	0,759 (0,233)	-0,014 (0,036)	53	0,816 (0,196)	-0,022 (0,036)	0,009 (-0,032; 0,050) 0,680	0,032 (-0,341; 0,405)	
Rasse I									0,976
weiß	165	0,795 (0,239)	0,009 (0,022)	159	0,803 (0,229)	-0,018 (0,022)	0,027 (0,003; 0,051) 0,025	0,096 (-0,121; 0,314)	
asiatisch	1	0,850 (N.A.)	0,038 (0,107)	2	0,770 (0,114)	0,004 (0,097)	0,034 (-0,240; 0,308) 0,807	0,000 (0,000; 0,000)	
andere	4	0,821 (0,129)	0,050 (0,054)	3	0,858 (0,138)	0,005 (0,070)	0,045 (-0,119; 0,210) 0,588	0,335 (-0,938; 1,608)	
Rasse II									0,824
weiß	165	0,795 (0,239)	0,009 (0,022)	159	0,803 (0,229)	-0,018 (0,022)	0,027 (0,004; 0,051) 0,024	0,097 (-0,121; 0,314)	
andere	5	0,827 (0,113)	0,048 (0,049)	5	0,823 (0,123)	0,004 (0,058)	0,043 (-0,096; 0,182) 0,542	0,324 (-0,805; 1,452)	
Region									0,770
USA	42	0,855 (0,185)	0,048 (0,037)	39	0,819 (0,235)	0,034 (0,038)	0,014 (-0,034; 0,062) 0,564	0,058 (-0,374; 0,490)	
Europäische Union	75	0,771 (0,229)	0,024 (0,036)	82	0,785 (0,255)	-0,018 (0,037)	0,041 (0,007; 0,076) 0,019	0,126 (-0,186; 0,438)	

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

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Australien	29	0,778 (0,217)	0,030 (0,038)	26	0,807 (0,157)	0,008 (0,038)	0,021 (-0,036; 0,079) 0,461	0,106 (-0,416; 0,628)	
Rest der Welt	24	0,794 (0,338)	-0,000 (0,040)	17	0,848 (0,130)	-0,014 (0,041)	0,013 (-0,054; 0,080) 0,697	0,071 (-0,538; 0,681)	
ECOG Performance Status									0,060*
0	126	0,828 (0,196)	0,047 (0,034)	113	0,844 (0,191)	0,032 (0,034)	0,014 (-0,013; 0,042) 0,295	0,039 (-0,214; 0,292)	
1	44	0,704 (0,309)	0,026 (0,037)	51	0,714 (0,270)	-0,040 (0,037)	0,066 (0,020; 0,112) 0,005	0,256 (-0,146; 0,658)	
Hirnmetastasen									0,046**
ja	4	0,940 (0,120)	-0,024 (0,055)	5	0,638 (0,365)	0,089 (0,060)	-0,113 (-0,253; 0,027) 0,115	-0,808 (-2,035; 0,419)	
nein	166	0,793 (0,237)	0,028 (0,031)	159	0,809 (0,220)	-0,004 (0,031)	0,032 (0,008; 0,055) 0,008	0,081 (-0,136; 0,298)	
Raucher									0,659
ja	76	0,795 (0,217)	0,022 (0,036)	79	0,776 (0,250)	0,000 (0,036)	0,022 (-0,013; 0,057) 0,218	0,069 (-0,244; 0,383)	
nein	94	0,797 (0,251)	0,035 (0,034)	85	0,829 (0,199)	0,003 (0,035)	0,033 (0,001; 0,065) 0,046	0,099 (-0,193; 0,392)	
Serumspiegel der LDH I									0,400
≤ ULN	109	0,849 (0,171)	0,038 (0,035)	103	0,808 (0,244)	0,018 (0,035)	0,021 (-0,008; 0,050) 0,157	0,058 (-0,211; 0,326)	
> ULN	61	0,702 (0,300)	-0,005 (0,037)	61	0,796 (0,193)	-0,048 (0,037)	0,043 (0,000; 0,086) 0,048	0,148 (-0,205; 0,501)	

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

EQ-5D EQ-5D- Index-Wert Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,821
≤ 2 * ULN	151	0,807 (0,211)	0,050 (0,035)	151	0,810 (0,225)	0,020 (0,035)	0,030 (0,005; 0,054) 0,017	0,069 (-0,156; 0,294)	
> 2 * ULN	19	0,711 (0,378)	-0,053 (0,043)	13	0,723 (0,233)	-0,094 (0,053)	0,041 (-0,057; 0,140) 0,407	0,215 (-0,475; 0,905)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,905
neoadjuvant	1	0,725 (N.A.)	-0,005 (0,163)	1	1,000 (N.A.)	0,055 (0,172)	-0,061 (-0,477; 0,355) 0,774	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	0,847 (0,181)	-0,039 (0,079)	28	0,854 (0,140)	0,047 (0,083)	-0,086 (-0,148; -0,024) 0,007	-0,179 (- 0,658; 0,299)	
Fehlende Patienten	129	0,781 (0,250)	N.A. (N.A.)	135	0,791 (0,239)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,206
< 6 Monate	9	0,846 (0,123)	0,003 (0,082)	10	0,902 (0,132)	0,022 (0,093)	-0,019 (-0,134; 0,096) 0,741	-0,068 (- 0,928; 0,793)	
≥ 6 Monate	30	0,843 (0,197)	-0,095 (0,083)	17	0,829 (0,145)	0,011 (0,085)	-0,105 (-0,179; -0,032) 0,005	-0,246 (- 0,834; 0,341)	
Fehlende Patienten	131	0,782 (0,249)	N.A. (N.A.)	137	0,793 (0,238)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,009**
III	14	0,743 (0,297)	-0,014 (0,041)	11	0,862 (0,140)	0,061 (0,046)	-0,076 (-0,157; 0,005) 0,068	-0,482 (- 1,257; 0,294)	
IV	156	0,801 (0,230)	0,047 (0,033)	153	0,799 (0,231)	0,009 (0,033)	0,038 (0,013; 0,062) 0,002	0,091 (-0,131; 0,314)	

EQ-5D EQ-5D- Index-Wert Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt EQ-5D-Indexwert (utility score)

Für die Subgruppenanalysen nach Hirnmetastasen und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Altersgruppe II und ECOG Performance Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten ohne Hirnmetastasen, Patienten mit AJCC-Stadium IV, Patienten < 65 Jahre sowie Patienten mit ECOG Performance Status 1 zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $< 0,2$).

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

Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen für Endpunkt Beweglichkeit/Mobilität gemäß EQ-5D aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	170	1,19 (0,41)	-0,05 (0,07)	164	1,22 (0,43)	-0,05 (0,07)	0,00 (-0,04; 0,05) 0,934	0,00 (-0,21; 0,22)	
PD-L1 Status									0,294
positiv	74	1,19 (0,39)	-0,06 (0,07)	67	1,15 (0,36)	-0,03 (0,07)	-0,03 (-0,09; 0,04) 0,468	-0,04 (-0,37; 0,29)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	1,20 (0,43)	-0,04 (0,07)	97	1,27 (0,47)	-0,06 (0,07)	0,02 (-0,04; 0,09) 0,445	0,04 (-0,25; 0,32)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,641
M0 / M1a / M1b	71	1,15 (0,36)	-0,06 (0,07)	66	1,14 (0,35)	-0,07 (0,07)	0,01 (-0,05; 0,08) 0,687	0,02 (-0,31; 0,36)	
M1c	99	1,22 (0,44)	-0,03 (0,07)	98	1,28 (0,47)	-0,03 (0,07)	-0,01 (-0,07; 0,05) 0,802	-0,01 (-0,29; 0,27)	
Altersgruppe I									0,625
< 65 Jahre	98	1,15 (0,36)	-0,07 (0,07)	89	1,21 (0,41)	-0,06 (0,07)	-0,01 (-0,07; 0,05) 0,743	-0,02 (-0,30; 0,27)	
≥ 65 Jahre	72	1,25 (0,47)	-0,00 (0,07)	75	1,23 (0,45)	-0,01 (0,07)	0,01 (-0,06; 0,08) 0,718	0,02 (-0,30; 0,34)	
Altersgruppe II									0,569
< 65 Jahre	98	1,15 (0,36)	-0,07 (0,07)	89	1,21 (0,41)	-0,06 (0,07)	-0,01 (-0,07; 0,05) 0,758	-0,01 (-0,30; 0,27)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	1,24 (0,48)	-0,04 (0,07)	50	1,18 (0,44)	-0,03 (0,07)	-0,01 (-0,09; 0,07) 0,831	-0,02 (-0,41; 0,37)	

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	22	1,27 (0,46)	0,08 (0,08)	25	1,32 (0,48)	0,02 (0,08)	0,06 (-0,06; 0,18) 0,322	0,15 (-0,41; 0,72)	
Geschlecht									0,306
männlich	114	1,24 (0,45)	-0,10 (0,07)	111	1,22 (0,43)	-0,09 (0,07)	-0,01 (-0,07; 0,04) 0,603	-0,02 (-0,28; 0,24)	
weiblich	56	1,11 (0,31)	0,01 (0,07)	53	1,23 (0,42)	-0,02 (0,07)	0,04 (-0,04; 0,12) 0,373	0,07 (-0,30; 0,44)	
Rasse I									0,033**
weiß	165	1,19 (0,41)	0,08 (0,04)	159	1,21 (0,43)	0,07 (0,04)	0,00 (-0,04; 0,05) 0,917	0,00 (-0,21; 0,22)	
asiatisch	1	2,00 (N.A.)	-0,47 (0,21)	2	1,50 (0,71)	0,18 (0,20)	-0,65 (-1,20; - 0,10) 0,020	0,00 (0,00; 0,00)	
andere	4	1,25 (0,50)	-0,03 (0,11)	3	1,33 (0,58)	-0,23 (0,14)	0,20 (-0,14; 0,54) 0,243	0,73 (-0,59; 2,05)	
Rasse II									0,827
weiß	165	1,19 (0,41)	0,08 (0,04)	159	1,21 (0,43)	0,08 (0,04)	0,00 (-0,04; 0,05) 0,903	0,01 (-0,21; 0,22)	
andere	5	1,40 (0,55)	-0,12 (0,10)	5	1,40 (0,55)	-0,09 (0,12)	-0,03 (-0,31; 0,26) 0,840	-0,11 (-1,23; 1,01)	
Region									0,625
USA	42	1,17 (0,38)	-0,10 (0,07)	39	1,23 (0,43)	-0,15 (0,08)	0,05 (-0,04; 0,14) 0,305	0,10 (-0,33; 0,53)	
Europäische Union	75	1,23 (0,42)	-0,10 (0,07)	82	1,23 (0,45)	-0,07 (0,07)	-0,03 (-0,10; 0,04) 0,421	-0,04 (-0,35; 0,27)	

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Australien	29	1,14 (0,35)	-0,01 (0,07)	26	1,23 (0,43)	-0,02 (0,08)	0,01 (-0,11; 0,12) 0,903	0,02 (-0,50; 0,54)	
Rest der Welt	24	1,21 (0,51)	0,04 (0,08)	17	1,12 (0,33)	0,02 (0,08)	0,02 (-0,12; 0,15) 0,818	0,04 (-0,57; 0,65)	
ECOG Performance Status									0,744
0	126	1,16 (0,37)	-0,10 (0,07)	113	1,13 (0,34)	-0,11 (0,07)	0,01 (-0,05; 0,06) 0,812	0,01 (-0,24; 0,26)	
1	44	1,30 (0,51)	-0,00 (0,07)	51	1,41 (0,54)	0,01 (0,08)	-0,01 (-0,10; 0,08) 0,810	-0,02 (-0,42; 0,38)	
Hirnmetastasen									0,389
ja	4	1,00 (0,00)	-0,01 (0,11)	5	1,40 (0,55)	-0,13 (0,12)	0,12 (-0,15; 0,39) 0,388	0,44 (-0,75; 1,62)	
nein	166	1,20 (0,42)	-0,05 (0,06)	159	1,21 (0,43)	-0,04 (0,06)	-0,00 (-0,05; 0,05) 0,950	-0,00 (-0,22; 0,22)	
Raucher									0,443
ja	76	1,21 (0,41)	-0,03 (0,07)	79	1,24 (0,46)	-0,05 (0,07)	0,02 (-0,05; 0,09) 0,534	0,03 (-0,28; 0,35)	
nein	94	1,18 (0,41)	-0,06 (0,07)	85	1,20 (0,40)	-0,05 (0,07)	-0,01 (-0,08; 0,05) 0,642	-0,02 (-0,31; 0,27)	
Serumspiegel der LDH I									0,800
≤ ULN	109	1,09 (0,29)	-0,06 (0,07)	103	1,19 (0,42)	-0,07 (0,07)	0,01 (-0,05; 0,06) 0,852	0,01 (-0,26; 0,28)	
> ULN	61	1,38 (0,52)	-0,00 (0,07)	61	1,26 (0,44)	0,01 (0,07)	-0,01 (-0,09; 0,08) 0,855	-0,01 (-0,37; 0,34)	

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,898
≤ 2 * ULN	151	1,17 (0,37)	-0,08 (0,07)	151	1,21 (0,42)	-0,07 (0,07)	-0,00 (-0,05; 0,05) 0,946	-0,00 (-0,23; 0,22)	
> 2 * ULN	19	1,42 (0,61)	0,06 (0,08)	13	1,38 (0,51)	0,05 (0,11)	0,01 (-0,19; 0,21) 0,908	0,03 (-0,66; 0,72)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,815
neoadjuvant	1	1,00 (N.A.)	0,07 (0,34)	1	1,00 (N.A.)	0,07 (0,36)	0,00 (-0,85; 0,86) 0,997	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	1,15 (0,36)	0,21 (0,17)	28	1,14 (0,36)	0,11 (0,18)	0,10 (-0,03; 0,24) 0,133	0,10 (-0,38; 0,58)	
Fehlende Patienten	129	1,21 (0,43)	N.A. (N.A.)	135	1,24 (0,44)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,125*
< 6 Monate	9	1,00 (0,00)	0,15 (0,18)	10	1,10 (0,32)	0,20 (0,20)	-0,05 (-0,30; 0,20) 0,675	-0,09 (-0,95; 0,77)	
≥ 6 Monate	30	1,20 (0,41)	0,31 (0,18)	17	1,18 (0,39)	0,13 (0,18)	0,17 (0,01; 0,33) 0,033	0,19 (-0,40; 0,78)	
Fehlende Patienten	131	1,21 (0,42)	N.A. (N.A.)	137	1,23 (0,44)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,004**
III	14	1,36 (0,50)	0,02 (0,08)	11	1,27 (0,47)	-0,21 (0,09)	0,23 (0,07; 0,39) 0,005	0,73 (-0,06; 1,52)	
IV	156	1,18 (0,40)	-0,06 (0,07)	153	1,22 (0,43)	-0,04 (0,07)	-0,02 (-0,07; 0,03) 0,431	-0,02 (-0,25; 0,20)	

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Beweglichkeit/Mobilität gemäß EQ-5D

Für die Subgruppenanalysen nach Rasse I und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für asiatische Patienten zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $< 0,2$). Darüber hinaus ist dieses Ergebnis als ein Artefakt anzusehen, da nur 1 Patient in der Nivolumab-Gruppe mit nur 2 Patienten in der Ipilimumab-Gruppe verglichen werden konnte.

Für Patienten mit AJCC-Stadium III sowie für Patienten, deren vorherige adjuvante Therapie vor mindestens 6 Monaten beendet war, zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI von Hedges' $g < 0,2$).

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

Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen für Endpunkt Selbstversorgung gemäß EQ-5D aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	170	1,07 (0,30)	-0,02 (0,05)	164	1,04 (0,22)	0,00 (0,05)	-0,02 (-0,05; 0,01) 0,189	-0,04 (-0,25; 0,18)	
PD-L1 Status									0,302
positiv	74	1,08 (0,32)	-0,02 (0,05)	67	1,01 (0,12)	0,02 (0,05)	-0,04 (-0,09; 0,01) 0,104	-0,10 (-0,43; 0,23)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	1,06 (0,28)	-0,01 (0,05)	97	1,05 (0,27)	-0,01 (0,05)	-0,01 (-0,05; 0,04) 0,780	-0,01 (-0,29; 0,27)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,893
M0 / M1a / M1b	71	1,06 (0,23)	-0,02 (0,05)	66	1,02 (0,12)	0,00 (0,05)	-0,02 (-0,07; 0,02) 0,329	-0,06 (-0,39; 0,27)	
M1c	99	1,08 (0,34)	-0,01 (0,05)	98	1,05 (0,26)	0,01 (0,05)	-0,02 (-0,06; 0,02) 0,377	-0,04 (-0,32; 0,24)	
Altersgruppe I									0,049**
< 65 Jahre	98	1,03 (0,17)	-0,04 (0,05)	89	1,03 (0,18)	0,01 (0,05)	-0,05 (-0,10; -0,01) 0,017	-0,11 (-0,40; 0,17)	
≥ 65 Jahre	72	1,13 (0,41)	0,01 (0,05)	75	1,04 (0,26)	0,00 (0,05)	0,01 (-0,04; 0,06) 0,620	0,03 (-0,29; 0,35)	
Altersgruppe II									0,088*
< 65 Jahre	98	1,03 (0,17)	-0,04 (0,05)	89	1,03 (0,18)	0,01 (0,05)	-0,05 (-0,10; -0,01) 0,018	-0,11 (-0,40; 0,17)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	1,08 (0,34)	0,03 (0,05)	50	1,06 (0,31)	-0,00 (0,05)	0,03 (-0,03; 0,09) 0,325	0,08 (-0,31; 0,47)	

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	22	1,23 (0,53)	-0,01 (0,06)	25	1,00 (0,00)	0,01 (0,06)	-0,02 (-0,11; 0,06) 0,578	-0,09 (-0,65; 0,48)	
Geschlecht									0,251
männlich	114	1,09 (0,34)	-0,04 (0,05)	111	1,05 (0,26)	-0,01 (0,05)	-0,03 (-0,07; 0,01) 0,087	-0,07 (-0,33; 0,19)	
weiblich	56	1,04 (0,19)	0,02 (0,05)	53	1,00 (0,00)	0,01 (0,05)	0,01 (-0,05; 0,06) 0,831	0,02 (-0,36; 0,39)	
Rasse I									0,854
weiß	165	1,07 (0,30)	-0,01 (0,03)	159	1,04 (0,22)	0,01 (0,03)	-0,02 (-0,06; 0,01) 0,163	-0,06 (-0,28; 0,16)	
asiatisch	1	1,00 (N.A.)	-0,01 (0,14)	2	1,00 (0,00)	-0,05 (0,14)	0,03 (-0,35; 0,42) 0,865	0,00 (0,00; 0,00)	
andere	4	1,00 (0,00)	0,01 (0,08)	3	1,00 (0,00)	-0,02 (0,10)	0,04 (-0,20; 0,28) 0,767	0,18 (-1,08; 1,45)	
Rasse II									0,553
weiß	165	1,07 (0,30)	-0,01 (0,03)	159	1,04 (0,22)	0,01 (0,03)	-0,02 (-0,06; 0,01) 0,164	-0,06 (-0,28; 0,16)	
andere	5	1,00 (0,00)	0,01 (0,07)	5	1,00 (0,00)	-0,03 (0,08)	0,04 (-0,16; 0,24) 0,709	0,20 (-0,92; 1,32)	
Region									0,021**
USA	42	1,05 (0,31)	-0,03 (0,05)	39	1,00 (0,00)	-0,03 (0,05)	0,01 (-0,06; 0,07) 0,824	0,02 (-0,41; 0,45)	
Europäische Union	75	1,07 (0,25)	-0,01 (0,05)	82	1,06 (0,29)	0,01 (0,05)	-0,01 (-0,06; 0,03) 0,568	-0,03 (-0,34; 0,28)	

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn n MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Australien	29	1,07 (0,26)	-0,05 (0,05)	26	1,04 (0,20)	-0,06 (0,05)	0,01 (-0,07; 0,09) 0,741	0,05 (-0,47; 0,57)	
Rest der Welt	24	1,13 (0,45)	-0,05 (0,05)	17	1,00 (0,00)	0,11 (0,06)	-0,16 (-0,25; -0,06) <0,001	-0,61 (-1,23; 0,02)	
ECOG Performance Status									0,010**
0	126	1,03 (0,18)	-0,02 (0,05)	113	1,01 (0,09)	-0,03 (0,05)	0,00 (-0,03; 0,04) 0,871	0,01 (-0,25; 0,26)	
1	44	1,18 (0,50)	-0,04 (0,05)	51	1,10 (0,36)	0,05 (0,05)	-0,10 (-0,16; -0,03) 0,004	-0,27 (-0,67; 0,14)	
Hirnmetastasen									0,050**
ja	4	1,00 (0,00)	0,04 (0,08)	5	1,20 (0,45)	-0,12 (0,08)	0,17 (-0,02; 0,36) 0,088	0,87 (-0,36; 2,11)	
nein	166	1,07 (0,30)	-0,01 (0,04)	159	1,03 (0,21)	0,02 (0,04)	-0,03 (-0,06; 0,01) 0,097	-0,05 (-0,27; 0,17)	
Raucher									0,603
ja	76	1,07 (0,30)	-0,03 (0,05)	79	1,04 (0,25)	-0,02 (0,05)	-0,01 (-0,06; 0,04) 0,611	-0,03 (-0,34; 0,28)	
nein	94	1,07 (0,30)	-0,01 (0,05)	85	1,04 (0,19)	0,02 (0,05)	-0,03 (-0,08; 0,01) 0,187	-0,07 (-0,36; 0,23)	
Serumspiegel der LDH I									0,219
≤ ULN	109	1,02 (0,13)	-0,03 (0,05)	103	1,03 (0,22)	0,00 (0,05)	-0,03 (-0,07; 0,00) 0,084	-0,07 (-0,34; 0,20)	
> ULN	61	1,16 (0,45)	0,03 (0,05)	61	1,05 (0,22)	0,02 (0,05)	0,01 (-0,05; 0,07) 0,735	0,03 (-0,33; 0,38)	

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn n MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,604
≤ 2 * ULN	151	1,05 (0,22)	-0,03 (0,05)	151	1,04 (0,23)	-0,01 (0,05)	-0,03 (-0,06; 0,01) 0,140	-0,04 (-0,27; 0,18)	
> 2 * ULN	19	1,21 (0,63)	0,04 (0,06)	13	1,00 (0,00)	0,02 (0,07)	0,01 (-0,13; 0,15) 0,860	0,05 (-0,64; 0,73)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,469
neoadjuvant	1	1,00 (N.A.)	-0,20 (0,26)	1	1,00 (N.A.)	-0,08 (0,28)	-0,11 (-0,78; 0,56) 0,739	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	1,05 (0,22)	-0,01 (0,13)	28	1,04 (0,19)	-0,14 (0,14)	0,13 (0,04; 0,23) 0,008	0,17 (-0,31; 0,65)	
Fehlende Patienten	129	1,08 (0,32)	N.A. (N.A.)	135	1,04 (0,23)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,103*
< 6 Monate	9	1,00 (0,00)	-0,06 (0,13)	10	1,00 (0,00)	-0,05 (0,15)	-0,00 (-0,19; 0,18) 0,971	-0,01 (-0,87; 0,85)	
≥ 6 Monate	30	1,07 (0,25)	0,09 (0,14)	17	1,06 (0,24)	-0,09 (0,14)	0,17 (0,06; 0,29) 0,004	0,24 (-0,35; 0,83)	
Fehlende Patienten	131	1,08 (0,32)	N.A. (N.A.)	137	1,04 (0,22)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,006**
III	14	1,14 (0,36)	0,05 (0,06)	11	1,00 (0,00)	-0,08 (0,06)	0,13 (0,02; 0,24) 0,025	0,59 (-0,19; 1,37)	
IV	156	1,06 (0,29)	-0,05 (0,05)	153	1,04 (0,23)	-0,01 (0,05)	-0,04 (-0,07; -0,00) 0,040	-0,06 (-0,28; 0,16)	

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn n MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Selbstversorgung gemäß EQ-5D

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe II und Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten < 65 Jahre, Patienten mit Hirnmetastasen, Patienten mit AJCC-Stadium III sowie für Patienten, deren adjuvante Therapie vor mindestens 6 Monaten beendet war, zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $< 0,2$).

Für Patienten aus dem Rest der Welt, Patienten mit ECOG Performance Status 1 sowie Patienten mit AJCC-Stadium IV zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' $g > -0,2$).

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

Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen für Endpunkt alltägliche Tätigkeiten gemäß EQ-5D aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EQ-5D allgemeine Tätigkeiten Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	170	1,27 (0,50)	0,10 (0,08)	164	1,33 (0,56)	0,15 (0,08)	-0,05 (-0,11; 0,00) 0,065	-0,05 (-0,26; 0,16)	
PD-L1 Status									0,876
positiv	74	1,20 (0,44)	0,08 (0,09)	67	1,27 (0,51)	0,14 (0,09)	-0,06 (-0,15; 0,03) 0,179	-0,08 (-0,41; 0,25)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	1,32 (0,53)	0,12 (0,09)	97	1,37 (0,58)	0,17 (0,09)	-0,05 (-0,13; 0,03) 0,204	-0,06 (-0,34; 0,22)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,479
M0 / M1a / M1b	71	1,18 (0,42)	0,06 (0,09)	66	1,20 (0,40)	0,14 (0,09)	-0,08 (-0,16; 0,01) 0,079	-0,11 (-0,44; 0,23)	
M1c	99	1,33 (0,53)	0,13 (0,09)	98	1,42 (0,62)	0,16 (0,09)	-0,04 (-0,11; 0,04) 0,368	-0,04 (-0,32; 0,24)	
Altersgruppe I									0,109*
< 65 Jahre	98	1,29 (0,48)	0,11 (0,08)	89	1,39 (0,61)	0,20 (0,09)	-0,10 (-0,17; -0,02) 0,015	-0,12 (-0,40; 0,17)	
≥ 65 Jahre	72	1,25 (0,52)	0,08 (0,09)	75	1,25 (0,47)	0,08 (0,09)	-0,00 (-0,09; 0,08) 0,962	-0,00 (-0,32; 0,32)	
Altersgruppe II									0,270
< 65 Jahre	98	1,29 (0,48)	0,10 (0,08)	89	1,39 (0,61)	0,20 (0,09)	-0,10 (-0,17; -0,02) 0,015	-0,12 (-0,40; 0,17)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	1,20 (0,49)	0,06 (0,09)	50	1,22 (0,46)	0,06 (0,09)	0,00 (-0,10; 0,11) 0,968	0,00 (-0,39; 0,39)	

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

EQ-5D allgemeine Tätigkeiten Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	22	1,36 (0,58)	0,12 (0,10)	25	1,32 (0,48)	0,13 (0,10)	-0,01 (-0,16; 0,14) 0,916	-0,02 (-0,58; 0,55)	
Geschlecht									0,997
männlich	114	1,24 (0,49)	0,07 (0,08)	111	1,32 (0,57)	0,12 (0,09)	-0,05 (-0,13; 0,02) 0,131	-0,06 (-0,32; 0,20)	
weiblich	56	1,34 (0,51)	0,13 (0,09)	53	1,34 (0,52)	0,19 (0,09)	-0,05 (-0,16; 0,05) 0,296	-0,08 (-0,45; 0,29)	
Rasse I									0,745
weiß	165	1,27 (0,50)	0,17 (0,05)	159	1,33 (0,56)	0,22 (0,05)	-0,05 (-0,11; 0,01) 0,091	-0,07 (-0,29; 0,14)	
asiatisch	1	1,00 (N.A.)	-0,10 (0,26)	2	1,50 (0,71)	0,01 (0,24)	-0,11 (-0,79; 0,57) 0,750	0,00 (0,00; 0,00)	
andere	4	1,25 (0,50)	0,16 (0,14)	3	1,00 (0,00)	0,37 (0,18)	-0,21 (-0,63; 0,20) 0,319	-0,62 (-1,92; 0,68)	
Rasse II									0,592
weiß	165	1,27 (0,50)	0,17 (0,05)	159	1,33 (0,56)	0,22 (0,05)	-0,05 (-0,11; 0,01) 0,091	-0,07 (-0,29; 0,14)	
andere	5	1,20 (0,45)	0,10 (0,12)	5	1,20 (0,45)	0,25 (0,15)	-0,15 (-0,50; 0,20) 0,409	-0,44 (-1,58; 0,70)	
Region									0,519
USA	42	1,19 (0,51)	0,06 (0,09)	39	1,18 (0,45)	0,15 (0,09)	-0,09 (-0,20; 0,03) 0,155	-0,14 (-0,58; 0,29)	
Europäische Union	75	1,28 (0,45)	0,09 (0,09)	82	1,43 (0,61)	0,13 (0,09)	-0,05 (-0,13; 0,04) 0,273	-0,06 (-0,37; 0,25)	

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

EQ-5D allgemeine Tätigkeiten Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Australien	29	1,41 (0,57)	0,07 (0,09)	26	1,38 (0,57)	0,17 (0,10)	-0,10 (-0,25; 0,04) 0,152	-0,21 (-0,73; 0,32)	
Rest der Welt	24	1,21 (0,51)	0,23 (0,10)	17	1,12 (0,33)	0,18 (0,10)	0,05 (-0,12; 0,22) 0,559	0,11 (-0,50; 0,72)	
ECOG Performance Status									0,788
0	126	1,17 (0,37)	0,07 (0,08)	113	1,17 (0,40)	0,12 (0,09)	-0,05 (-0,12; 0,02) 0,147	-0,05 (-0,31; 0,20)	
1	44	1,57 (0,66)	0,13 (0,09)	51	1,69 (0,68)	0,19 (0,09)	-0,07 (-0,18; 0,05) 0,246	-0,11 (-0,51; 0,29)	
Hirnmetastasen									0,023**
ja	4	1,25 (0,50)	0,31 (0,14)	5	1,60 (0,89)	-0,03 (0,15)	0,34 (-0,01; 0,68) 0,054	0,98 (-0,27; 2,24)	
nein	166	1,27 (0,50)	0,04 (0,08)	159	1,32 (0,54)	0,11 (0,08)	-0,07 (-0,12; -0,01) 0,026	-0,07 (-0,29; 0,15)	
Raucher									0,914
ja	76	1,25 (0,47)	0,13 (0,09)	79	1,34 (0,60)	0,18 (0,09)	-0,05 (-0,14; 0,04) 0,247	-0,07 (-0,38; 0,25)	
nein	94	1,29 (0,52)	0,07 (0,08)	85	1,32 (0,52)	0,13 (0,09)	-0,06 (-0,14; 0,02) 0,155	-0,07 (-0,36; 0,22)	
Serumspiegel der LDH I									0,838
≤ ULN	109	1,17 (0,40)	0,06 (0,09)	103	1,31 (0,58)	0,12 (0,09)	-0,06 (-0,13; 0,01) 0,111	-0,06 (-0,33; 0,20)	
> ULN	61	1,44 (0,59)	0,20 (0,09)	61	1,36 (0,52)	0,24 (0,09)	-0,05 (-0,15; 0,06) 0,412	-0,06 (-0,41; 0,29)	

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

EQ-5D allgemeine Tätigkeiten Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,204
≤ 2 * ULN	151	1,26 (0,47)	0,04 (0,09)	151	1,32 (0,55)	0,09 (0,09)	-0,05 (-0,11; 0,01) 0,082	-0,05 (-0,28; 0,17)	
> 2 * ULN	19	1,37 (0,68)	0,37 (0,11)	13	1,46 (0,66)	0,58 (0,13)	-0,22 (-0,47; 0,03) 0,083	-0,46 (-1,15; 0,24)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,656
neoadjuvant	1	1,00 (N.A.)	0,55 (0,43)	1	1,00 (N.A.)	0,14 (0,46)	0,41 (-0,68; 1,49) 0,459	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	1,20 (0,41)	0,37 (0,23)	28	1,29 (0,46)	0,21 (0,24)	0,16 (-0,01; 0,34) 0,067	0,12 (-0,36; 0,60)	
Fehlende Patienten	129	1,29 (0,52)	N.A. (N.A.)	135	1,34 (0,58)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,054*
< 6 Monate	9	1,00 (0,00)	0,36 (0,23)	10	1,20 (0,42)	0,46 (0,27)	-0,10 (-0,42; 0,22) 0,553	-0,12 (-0,98; 0,74)	
≥ 6 Monate	30	1,27 (0,45)	0,48 (0,24)	17	1,35 (0,49)	0,21 (0,24)	0,27 (0,06; 0,48) 0,010	0,22 (-0,37; 0,81)	
Fehlende Patienten	131	1,29 (0,52)	N.A. (N.A.)	137	1,34 (0,57)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,301
III	14	1,29 (0,61)	0,18 (0,10)	11	1,18 (0,40)	0,14 (0,11)	0,05 (-0,15; 0,25) 0,645	0,12 (-0,64; 0,89)	
IV	156	1,27 (0,49)	0,04 (0,08)	153	1,34 (0,56)	0,11 (0,08)	-0,06 (-0,12; -0,00) 0,038	-0,06 (-0,28; 0,16)	

EQ-5D allgemeine Tätigkeiten Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt alltägliche Tätigkeiten gemäß EQ-5D

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

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I und Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten mit Hirnmetastasen, Patienten < 65 Jahre sowie Patienten, deren vorherige adjuvante Therapie vor mindestens 6 Monaten beendet war, zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $< 0,2$).

Für Patienten ohne Hirnmetastasen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' $g > -0,2$)

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

Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz/körperliche Beschwerden gemäß EQ-5D aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	170	1,49 (0,58)	-0,06 (0,09)	164	1,50 (0,57)	0,02 (0,09)	-0,08 (-0,14; -0,02) 0,008	-0,07 (-0,28; 0,14)	
PD-L1 Status									0,755
positiv	74	1,41 (0,55)	-0,10 (0,09)	67	1,46 (0,56)	-0,01 (0,09)	-0,09 (-0,18; -0,00) 0,046	-0,12 (-0,45; 0,21)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	1,55 (0,60)	-0,02 (0,09)	97	1,53 (0,58)	0,05 (0,09)	-0,07 (-0,15; 0,01) 0,075	-0,08 (-0,36; 0,20)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,201
M0 / M1a / M1b	71	1,35 (0,54)	-0,06 (0,09)	66	1,47 (0,61)	-0,03 (0,09)	-0,04 (-0,12; 0,05) 0,424	-0,05 (-0,38; 0,29)	
M1c	99	1,59 (0,59)	-0,04 (0,09)	98	1,52 (0,54)	0,07 (0,09)	-0,11 (-0,19; -0,04) 0,005	-0,13 (-0,41; 0,15)	
Altersgruppe I									0,347
< 65 Jahre	98	1,49 (0,54)	-0,04 (0,09)	89	1,47 (0,57)	0,07 (0,09)	-0,10 (-0,18; -0,03) 0,009	-0,12 (-0,41; 0,16)	
≥ 65 Jahre	72	1,49 (0,63)	-0,11 (0,09)	75	1,53 (0,58)	-0,06 (0,09)	-0,05 (-0,13; 0,04) 0,277	-0,06 (-0,38; 0,26)	
Altersgruppe II									0,618
< 65 Jahre	98	1,49 (0,54)	-0,04 (0,09)	89	1,47 (0,57)	0,07 (0,09)	-0,10 (-0,18; -0,03) 0,009	-0,12 (-0,41; 0,16)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	1,48 (0,65)	-0,12 (0,09)	50	1,40 (0,49)	-0,06 (0,09)	-0,06 (-0,16; 0,05) 0,291	-0,09 (-0,47; 0,30)	

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	22	1,50 (0,60)	-0,09 (0,10)	25	1,80 (0,65)	-0,06 (0,10)	-0,03 (-0,18; 0,13) 0,708	-0,06 (-0,62; 0,51)	
Geschlecht									0,232
männlich	114	1,44 (0,56)	-0,16 (0,09)	111	1,50 (0,59)	-0,06 (0,09)	-0,10 (-0,18; -0,03) 0,004	-0,11 (-0,37; 0,15)	
weiblich	56	1,59 (0,60)	0,06 (0,09)	53	1,49 (0,54)	0,09 (0,09)	-0,03 (-0,13; 0,07) 0,586	-0,04 (-0,41; 0,33)	
Rasse I									0,406
weiß	165	1,48 (0,58)	-0,07 (0,06)	159	1,50 (0,57)	0,00 (0,06)	-0,08 (-0,14; -0,02) 0,012	-0,10 (-0,32; 0,11)	
asiatisch	1	1,00 (N.A.)	0,19 (0,28)	2	1,50 (0,71)	-0,02 (0,24)	0,21 (-0,50; 0,91) 0,569	0,00 (0,00; 0,00)	
andere	4	1,75 (0,50)	-0,19 (0,13)	3	1,33 (0,58)	0,11 (0,17)	-0,30 (-0,70; 0,10) 0,141	-0,91 (-2,25; 0,44)	
Rasse II									0,510
weiß	165	1,48 (0,58)	-0,08 (0,06)	159	1,50 (0,57)	0,00 (0,06)	-0,08 (-0,14; -0,02) 0,011	-0,11 (-0,32; 0,11)	
andere	5	1,60 (0,55)	-0,13 (0,12)	5	1,40 (0,55)	0,07 (0,14)	-0,19 (-0,54; 0,15) 0,267	-0,59 (-1,73; 0,56)	
Region									0,652
USA	42	1,33 (0,48)	-0,09 (0,09)	39	1,49 (0,60)	-0,05 (0,10)	-0,04 (-0,16; 0,08) 0,483	-0,07 (-0,50; 0,36)	
Europäische Union	75	1,56 (0,60)	-0,03 (0,09)	82	1,51 (0,59)	0,08 (0,10)	-0,11 (-0,19; -0,02) 0,016	-0,13 (-0,44; 0,18)	

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Australien	29	1,66 (0,61)	-0,08 (0,10)	26	1,50 (0,51)	0,03 (0,10)	-0,11 (-0,26; 0,03) 0,118	-0,22 (-0,75; 0,30)	
Rest der Welt	24	1,33 (0,56)	0,01 (0,10)	17	1,47 (0,51)	0,02 (0,10)	-0,01 (-0,17; 0,16) 0,936	-0,01 (-0,62; 0,59)	
ECOG Performance Status									0,046**
0	126	1,42 (0,56)	-0,08 (0,09)	113	1,42 (0,55)	-0,04 (0,09)	-0,04 (-0,11; 0,02) 0,202	-0,05 (-0,30; 0,21)	
1	44	1,68 (0,60)	-0,07 (0,09)	51	1,67 (0,59)	0,11 (0,09)	-0,18 (-0,30; -0,07) 0,002	-0,28 (-0,68; 0,12)	
Hirnmetastasen									0,320
ja	4	1,25 (0,50)	-0,08 (0,14)	5	1,80 (0,84)	-0,18 (0,15)	0,10 (-0,26; 0,45) 0,588	0,28 (-0,90; 1,45)	
nein	166	1,49 (0,58)	0,03 (0,08)	159	1,49 (0,56)	0,12 (0,08)	-0,08 (-0,14; -0,03) 0,005	-0,08 (-0,30; 0,13)	
Raucher									0,279
ja	76	1,50 (0,58)	-0,02 (0,09)	79	1,56 (0,59)	0,03 (0,09)	-0,04 (-0,13; 0,04) 0,324	-0,05 (-0,37; 0,26)	
nein	94	1,48 (0,58)	-0,10 (0,09)	85	1,45 (0,55)	0,01 (0,09)	-0,11 (-0,19; -0,03) 0,007	-0,13 (-0,42; 0,16)	
Serumspiegel der LDH I									0,737
≤ ULN	109	1,36 (0,52)	-0,08 (0,09)	103	1,46 (0,57)	-0,00 (0,09)	-0,07 (-0,14; -0,00) 0,045	-0,08 (-0,35; 0,19)	
> ULN	61	1,72 (0,61)	0,01 (0,09)	61	1,57 (0,56)	0,10 (0,09)	-0,10 (-0,20; 0,01) 0,077	-0,13 (-0,48; 0,22)	

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,849
≤ 2 * ULN	151	1,47 (0,58)	-0,08 (0,09)	151	1,48 (0,56)	-0,00 (0,09)	-0,08 (-0,14; -0,02) 0,007	-0,08 (-0,30; 0,15)	
> 2 * ULN	19	1,63 (0,60)	0,05 (0,11)	13	1,77 (0,60)	0,11 (0,13)	-0,06 (-0,30; 0,18) 0,628	-0,12 (-0,81; 0,56)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,441
neoadjuvant	1	2,00 (N.A.)	0,37 (0,35)	1	1,00 (N.A.)	-0,04 (0,37)	0,40 (-0,46; 1,26) 0,356	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	1,38 (0,54)	0,24 (0,19)	28	1,43 (0,50)	0,17 (0,20)	0,06 (-0,08; 0,21) 0,371	0,06 (-0,42; 0,53)	
Fehlende Patienten	129	1,52 (0,59)	N.A. (N.A.)	135	1,52 (0,58)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,913
< 6 Monate	9	1,56 (0,53)	0,17 (0,20)	10	1,30 (0,48)	0,12 (0,22)	0,05 (-0,22; 0,32) 0,712	0,07 (-0,79; 0,93)	
≥ 6 Monate	30	1,33 (0,55)	0,29 (0,20)	17	1,47 (0,51)	0,22 (0,20)	0,07 (-0,10; 0,24) 0,441	0,07 (-0,52; 0,65)	
Fehlende Patienten	131	1,52 (0,59)	N.A. (N.A.)	137	1,52 (0,58)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,003**
III	14	1,36 (0,63)	0,06 (0,10)	11	1,45 (0,52)	-0,15 (0,12)	0,21 (0,01; 0,41) 0,041	0,53 (-0,25; 1,31)	
IV	156	1,50 (0,57)	-0,10 (0,08)	153	1,50 (0,57)	0,01 (0,08)	-0,11 (-0,17; -0,05) <0,001	-0,10 (-0,33; 0,12)	

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Schmerz/körperliche Beschwerden gemäß EQ-5D

Für die Subgruppenanalysen nach ECOG Performance Status und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für Patienten mit ECOG Performance Status 1 sowie Patienten mit AJCC-Stadium IV zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $> -0,2$).

Für Patienten mit AJCC-Stadium III zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $< 0,2$).

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

Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen für Endpunkt Angst/Niedergeschlagenheit gemäß EQ-5D aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	170	1,41 (0,55)	-0,22 (0,08)	164	1,38 (0,51)	-0,16 (0,08)	-0,06 (-0,11; -0,00) 0,036	-0,06 (-0,27; 0,16)	
PD-L1 Status									0,059*
positiv	74	1,27 (0,45)	-0,22 (0,08)	67	1,27 (0,45)	-0,22 (0,08)	0,00 (-0,08; 0,08) 0,984	0,00 (-0,33; 0,33)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	1,51 (0,60)	-0,22 (0,08)	97	1,45 (0,54)	-0,12 (0,08)	-0,10 (-0,17; -0,03) 0,005	-0,13 (-0,41; 0,15)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,550
M0 / M1a / M1b	71	1,38 (0,52)	-0,24 (0,08)	66	1,36 (0,54)	-0,16 (0,08)	-0,07 (-0,15; 0,00) 0,066	-0,11 (-0,44; 0,22)	
M1c	99	1,42 (0,57)	-0,21 (0,08)	98	1,39 (0,49)	-0,17 (0,08)	-0,04 (-0,11; 0,03) 0,245	-0,05 (-0,33; 0,23)	
Altersgruppe I									0,895
< 65 Jahre	98	1,47 (0,58)	-0,21 (0,08)	89	1,35 (0,48)	-0,15 (0,08)	-0,06 (-0,13; 0,01) 0,092	-0,08 (-0,37; 0,21)	
≥ 65 Jahre	72	1,32 (0,50)	-0,25 (0,08)	75	1,41 (0,55)	-0,20 (0,08)	-0,05 (-0,13; 0,02) 0,177	-0,08 (-0,40; 0,24)	
Altersgruppe II									0,596
< 65 Jahre	98	1,47 (0,58)	-0,21 (0,08)	89	1,35 (0,48)	-0,15 (0,08)	-0,06 (-0,13; 0,01) 0,093	-0,08 (-0,37; 0,21)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	1,28 (0,50)	-0,25 (0,08)	50	1,42 (0,54)	-0,22 (0,08)	-0,03 (-0,12; 0,07) 0,585	-0,04 (-0,43; 0,34)	

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	22	1,41 (0,50)	-0,25 (0,09)	25	1,40 (0,58)	-0,14 (0,09)	-0,11 (-0,25; 0,03) 0,111	-0,25 (-0,81; 0,32)	
Geschlecht									0,701
männlich	114	1,33 (0,49)	-0,27 (0,08)	111	1,34 (0,50)	-0,21 (0,08)	-0,06 (-0,13; 0,00) 0,053	-0,08 (-0,34; 0,18)	
weiblich	56	1,55 (0,63)	-0,16 (0,08)	53	1,45 (0,54)	-0,12 (0,08)	-0,04 (-0,13; 0,05) 0,378	-0,07 (-0,44; 0,31)	
Rasse I									0,894
weiß	165	1,42 (0,55)	-0,21 (0,05)	159	1,38 (0,51)	-0,15 (0,05)	-0,06 (-0,11; -0,00) 0,038	-0,09 (-0,31; 0,13)	
asiatisch	1	1,00 (N.A.)	-0,11 (0,25)	2	1,50 (0,71)	-0,20 (0,22)	0,09 (-0,54; 0,71) 0,788	0,00 (0,00; 0,00)	
andere	4	1,00 (0,00)	-0,28 (0,12)	3	1,33 (0,58)	-0,19 (0,16)	-0,09 (-0,45; 0,28) 0,642	-0,29 (-1,56; 0,98)	
Rasse II									0,984
weiß	165	1,42 (0,55)	-0,21 (0,05)	159	1,38 (0,51)	-0,15 (0,05)	-0,06 (-0,11; -0,00) 0,037	-0,09 (-0,31; 0,13)	
andere	5	1,00 (0,00)	-0,25 (0,11)	5	1,40 (0,55)	-0,19 (0,13)	-0,05 (-0,36; 0,26) 0,737	-0,18 (-1,30; 0,94)	
Region									0,481
USA	42	1,29 (0,46)	-0,35 (0,08)	39	1,31 (0,52)	-0,26 (0,09)	-0,09 (-0,19; 0,02) 0,111	-0,16 (-0,59; 0,27)	
Europäische Union	75	1,47 (0,58)	-0,20 (0,08)	82	1,39 (0,52)	-0,19 (0,08)	-0,01 (-0,09; 0,07) 0,806	-0,01 (-0,32; 0,30)	

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Australien	29	1,31 (0,47)	-0,26 (0,09)	26	1,42 (0,50)	-0,15 (0,09)	-0,10 (-0,23; 0,02) 0,113	-0,23 (-0,75; 0,30)	
Rest der Welt	24	1,54 (0,66)	-0,15 (0,09)	17	1,41 (0,51)	-0,05 (0,09)	-0,10 (-0,25; 0,05) 0,203	-0,23 (-0,84; 0,38)	
ECOG Performance Status									0,351
0	126	1,40 (0,54)	-0,24 (0,08)	113	1,36 (0,52)	-0,19 (0,08)	-0,04 (-0,10; 0,02) 0,184	-0,05 (-0,30; 0,20)	
1	44	1,41 (0,58)	-0,22 (0,08)	51	1,41 (0,50)	-0,12 (0,08)	-0,10 (-0,20; 0,01) 0,062	-0,17 (-0,57; 0,23)	
Hirnmetastasen									0,143*
ja	4	1,00 (0,00)	-0,23 (0,12)	5	1,60 (0,55)	-0,41 (0,14)	0,18 (-0,14; 0,49) 0,273	0,56 (-0,64; 1,76)	
nein	166	1,42 (0,55)	-0,12 (0,07)	159	1,37 (0,51)	-0,06 (0,07)	-0,06 (-0,12; -0,01) 0,020	-0,07 (-0,29; 0,15)	
Raucher									0,309
ja	76	1,39 (0,54)	-0,20 (0,08)	79	1,43 (0,52)	-0,18 (0,08)	-0,03 (-0,10; 0,05) 0,512	-0,04 (-0,35; 0,28)	
nein	94	1,41 (0,56)	-0,23 (0,08)	85	1,33 (0,50)	-0,15 (0,08)	-0,08 (-0,15; -0,01) 0,026	-0,11 (-0,40; 0,18)	
Serumspiegel der LDH I									0,708
≤ ULN	109	1,37 (0,52)	-0,22 (0,08)	103	1,35 (0,52)	-0,17 (0,08)	-0,05 (-0,11; 0,01) 0,128	-0,06 (-0,33; 0,21)	
> ULN	61	1,48 (0,59)	-0,21 (0,08)	61	1,43 (0,50)	-0,14 (0,08)	-0,07 (-0,17; 0,02) 0,138	-0,11 (-0,46; 0,24)	

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,623
≤ 2 * ULN	151	1,40 (0,54)	-0,24 (0,08)	151	1,36 (0,51)	-0,18 (0,08)	-0,06 (-0,12; -0,01) 0,027	-0,06 (-0,29; 0,16)	
> 2 * ULN	19	1,42 (0,61)	-0,15 (0,10)	13	1,62 (0,51)	-0,15 (0,12)	-0,00 (-0,22; 0,21) 0,968	-0,01 (-0,70; 0,68)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,572
neoadjuvant	1	2,00 (N.A.)	-0,30 (0,30)	1	1,00 (N.A.)	-0,19 (0,32)	-0,11 (-0,87; 0,65) 0,770	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	1,35 (0,48)	-0,16 (0,16)	28	1,32 (0,48)	-0,26 (0,16)	0,11 (-0,01; 0,23) 0,084	0,11 (-0,37; 0,59)	
Fehlende Patienten	129	1,42 (0,57)	N.A. (N.A.)	135	1,39 (0,52)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,383
< 6 Monate	9	1,44 (0,53)	-0,27 (0,16)	10	1,20 (0,42)	-0,42 (0,18)	0,16 (-0,06; 0,38) 0,160	0,28 (-0,58; 1,15)	
≥ 6 Monate	30	1,33 (0,48)	-0,13 (0,16)	17	1,41 (0,51)	-0,17 (0,16)	0,04 (-0,10; 0,18) 0,545	0,05 (-0,53; 0,64)	
Fehlende Patienten	131	1,42 (0,57)	N.A. (N.A.)	137	1,39 (0,52)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,194*
III	14	1,50 (0,65)	-0,17 (0,09)	11	1,18 (0,40)	-0,23 (0,10)	0,06 (-0,12; 0,24) 0,520	0,17 (-0,60; 0,93)	
IV	156	1,40 (0,54)	-0,24 (0,08)	153	1,39 (0,52)	-0,17 (0,08)	-0,07 (-0,12; -0,01) 0,016	-0,07 (-0,29; 0,15)	

EQ-5D Angst/Niedergeschlagenheit Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Angst/Niedergeschlagenheit gemäß EQ-5D

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1 Status, Hirnmetastasen und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten mit PD-L1 Status negativ / nicht quantifizierbar, Patienten ohne Hirnmetastasen sowie Patienten mit AJCC-Stadium IV zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (obere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $> -0,2$).

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

Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) aus CA209-067 (Vergleich A2-2, MMRM)

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	170	75,9 (18,0)	-4,8 (3,2)	164	75,5 (18,4)	-6,7 (3,2)	1,8 (-0,4; 4,0) 0,106	0,0 (-0,2; 0,3)	
PD-L1 Status									0,738
positiv	74	77,1 (18,1)	-3,8 (3,3)	67	76,0 (19,6)	-6,1 (3,4)	2,3 (-1,1; 5,6) 0,186	0,1 (-0,2; 0,4)	
negativ / nicht quantifizierbar	96	75,0 (18,0)	-5,8 (3,3)	97	75,2 (17,7)	-7,3 (3,3)	1,5 (-1,5; 4,5) 0,325	0,0 (-0,2; 0,3)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,775
M0 / M1a / M1b	71	79,3 (14,1)	-3,8 (3,4)	66	79,0 (16,7)	-6,0 (3,3)	2,2 (-1,2; 5,5) 0,199	0,1 (-0,3; 0,4)	
M1c	99	73,5 (20,1)	-5,7 (3,2)	98	73,2 (19,2)	-7,3 (3,3)	1,5 (-1,4; 4,5) 0,312	0,0 (-0,2; 0,3)	
Altersgruppe I									0,420
< 65 Jahre	98	75,7 (18,2)	-4,8 (3,2)	89	75,2 (18,1)	-7,5 (3,3)	2,7 (-0,3; 5,7) 0,076	0,1 (-0,2; 0,4)	
≥ 65 Jahre	72	76,2 (17,9)	-4,5 (3,4)	75	76,0 (18,9)	-5,3 (3,4)	0,9 (-2,4; 4,2) 0,609	0,0 (-0,3; 0,4)	
Altersgruppe II									0,509
< 65 Jahre	98	75,7 (18,2)	-4,8 (3,2)	89	75,2 (18,1)	-7,5 (3,3)	2,7 (-0,3; 5,6) 0,078	0,1 (-0,2; 0,4)	
≥ 65 - < 75 Jahre	50	77,5 (17,5)	-2,7 (3,4)	50	78,0 (18,8)	-4,5 (3,5)	1,8 (-2,2; 5,8) 0,389	0,1 (-0,3; 0,5)	

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
≥ 75 Jahre	22	73,2 (18,9)	-8,3 (3,8)	25	72,0 (19,0)	-7,1 (3,8)	-1,2 (-6,9; 4,6) 0,690	-0,1 (-0,6; 0,5)	
Geschlecht									0,560
männlich	114	77,3 (16,9)	-4,0 (3,2)	111	75,1 (19,1)	-6,3 (3,2)	2,3 (-0,4; 5,0) 0,097	0,1 (-0,2; 0,3)	
weiblich	56	73,0 (20,0)	-6,0 (3,4)	53	76,4 (17,2)	-6,8 (3,4)	0,9 (-3,1; 4,8) 0,666	0,0 (-0,3; 0,4)	
Rasse I									0,105*
weiß	165	75,9 (18,1)	-3,6 (2,0)	159	75,5 (18,5)	-5,1 (2,1)	1,5 (-0,7; 3,8) 0,185	0,1 (-0,2; 0,3)	
asiatisch	1	96,0 (N.A.)	-7,6 (9,7)	2	74,0 (33,9)	-4,1 (9,1)	-3,5 (-28,9; 21,9) 0,788	0,0 (0,0; 0,0)	
andere	4	72,3 (16,7)	-0,7 (5,4)	3	80,0 (10,0)	-19,7 (6,9)	18,9 (2,7; 35,2) 0,022	1,4 (-0,0; 2,9)	
Rasse II									0,138*
weiß	165	75,9 (18,1)	-3,5 (2,0)	159	75,5 (18,5)	-5,0 (2,1)	1,5 (-0,7; 3,8) 0,182	0,1 (-0,2; 0,3)	
andere	5	77,0 (18,0)	-2,2 (4,8)	5	77,6 (18,7)	-14,1 (5,6)	11,9 (-1,6; 25,5) 0,084	0,9 (-0,3; 2,1)	
Region									0,066*
USA	42	82,1 (18,5)	-2,9 (3,5)	39	81,7 (18,1)	-3,0 (3,6)	0,1 (-4,4; 4,6) 0,972	0,0 (-0,4; 0,4)	
Europäische Union	75	73,4 (18,5)	-6,8 (3,4)	82	71,7 (19,0)	-8,3 (3,5)	1,5 (-1,7; 4,8) 0,359	0,0 (-0,3; 0,4)	

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Australien	29	73,3 (15,9)	-1,7 (3,5)	26	78,7 (16,0)	-9,9 (3,6)	8,2 (2,7; 13,6) 0,003	0,4 (-0,1; 1,0)	
Rest der Welt	24	76,0 (16,5)	-6,9 (3,7)	17	75,2 (16,5)	-5,0 (3,8)	-2,0 (-8,3; 4,4) 0,547	-0,1 (-0,7; 0,5)	
ECOG Performance Status									0,087*
0	126	79,1 (15,6)	-4,0 (3,2)	113	78,5 (16,7)	-4,6 (3,2)	0,7 (-1,9; 3,3) 0,609	0,0 (-0,2; 0,3)	
1	44	66,7 (21,3)	-4,5 (3,5)	51	69,0 (20,5)	-9,6 (3,5)	5,1 (0,8; 9,5) 0,022	0,2 (-0,2; 0,6)	
Hirnmetastasen									0,104*
ja	4	82,3 (2,6)	-11,1 (5,3)	5	74,4 (29,9)	-2,1 (5,6)	-9,0 (-22,2; 4,2) 0,183	-0,7 (-1,9; 0,5)	
nein	166	75,7 (18,2)	-3,0 (2,9)	159	75,6 (18,1)	-5,1 (2,9)	2,1 (-0,1; 4,4) 0,062	0,1 (-0,2; 0,3)	
Raucher									0,829
ja	76	75,4 (18,5)	-4,9 (3,4)	79	74,6 (17,9)	-7,0 (3,4)	2,1 (-1,2; 5,4) 0,213	0,1 (-0,2; 0,4)	
nein	94	76,3 (17,7)	-4,7 (3,2)	85	76,4 (19,0)	-6,3 (3,3)	1,6 (-1,4; 4,6) 0,303	0,1 (-0,2; 0,3)	
Serumspiegel der LDH I									0,403
≤ ULN	109	80,0 (15,0)	-4,5 (3,3)	103	77,7 (18,1)	-5,6 (3,3)	1,2 (-1,6; 3,9) 0,405	0,0 (-0,2; 0,3)	
> ULN	61	68,6 (20,7)	-6,3 (3,5)	61	71,9 (18,6)	-9,6 (3,5)	3,3 (-0,8; 7,3) 0,113	0,1 (-0,2; 0,5)	

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Serumspiegel der LDH II									0,039**
≤ 2 * ULN	151	77,2 (16,5)	-3,6 (3,2)	151	76,2 (18,4)	-5,1 (3,2)	1,5 (-0,8; 3,8) 0,200	0,0 (-0,2; 0,3)	
> 2 * ULN	19	65,9 (25,5)	-10,2 (3,9)	13	68,2 (18,2)	-21,4 (4,8)	11,2 (2,3; 20,2) 0,014	0,6 (-0,1; 1,3)	
Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie									0,476
neoadjuvant	1	90,0 (N.A.)	-4,9 (11,2)	1	70,0 (N.A.)	-10,6 (11,8)	5,7 (-22,0; 33,4) 0,687	N.A. (N.A.; N.A.)	
adjuvant	40	75,9 (16,1)	-4,3 (6,2)	28	77,0 (14,7)	0,2 (6,4)	-4,4 (-9,1; 0,3) 0,066	-0,1 (-0,6; 0,4)	
Fehlende Patienten	129	75,8 (18,6)	N.A. (N.A.)	135	75,3 (19,2)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie									0,571
< 6 Monate	9	71,9 (17,4)	-1,5 (6,5)	10	71,8 (13,5)	0,5 (7,4)	-2,0 (-10,8; 6,7) 0,645	-0,1 (-1,0; 0,8)	
≥ 6 Monate	30	76,5 (15,9)	-6,2 (6,6)	17	79,4 (15,1)	-1,2 (6,7)	-5,0 (-10,8; 0,8) 0,091	-0,1 (-0,7; 0,4)	
Fehlende Patienten	131	76,0 (18,6)	N.A. (N.A.)	137	75,3 (19,1)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,066*
III	14	73,2 (15,5)	-9,8 (3,9)	11	81,8 (13,2)	-4,6 (4,4)	-5,2 (-13,1; 2,6) 0,191	-0,3 (-1,1; 0,4)	
IV	156	76,1 (18,3)	-1,7 (3,1)	153	75,1 (18,7)	-4,2 (3,1)	2,5 (0,2; 4,8) 0,036	0,1 (-0,2; 0,3)	

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, Metastasierung zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Rasse, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH, Stadium der Erkrankung nach AJCC und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 67 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)

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

Für die Subgruppenanalysen nach Rasse I, Rasse II, Region, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten mit LDH $> ULN$, Patienten aus Australien, Patienten mit ECOG Performance Status 1 sowie Patienten mit AJCC-Stadium IV zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, das jedoch nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI von Hedges' g $< 0,2$).

Die Ergebnisse in den Subgruppen Rasse I und Rasse II für „andere“ sind als Artefakte anzusehen, da jeweils nur sehr geringere Patientenzahlen miteinander verglichen wurden (4 versus 3 bzw. 5 versus 5). Für Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen zeigten sich statistisch nicht signifikante Ergebnisse.

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

4.3.1.3.3.2.5 Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

Jegliches UE Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	215	214 (99,5)	0,36 (0,26; 0,46)	215	213 (99,1)	0,36 (0,30; 0,46)	0,90 (0,75; 1,09) 0,2819	
PD-L1 Status lt. IVRS								0,2612
positiv	89	89 (100,0)	0,49 (0,30; 0,53)	92	92 (100,0)	0,49 (0,33; 0,49)	0,74 (0,55; 1,01) 0,0506	
negativ / nicht quantifizierbar	126	125 (99,2)	0,30 (0,16; 0,43)	123	121 (98,4)	0,33 (0,23; 0,43)	1,00 (0,78; 1,29) 0,9985	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF								0,8856
M0 / M1a / M1b	88	88 (100,0)	0,49 (0,30; 0,66)	86	85 (98,8)	0,49 (0,39; 0,49)	0,87 (0,64; 1,18) 0,3620	
M1c	127	126 (99,2)	0,30 (0,16; 0,43)	129	128 (99,2)	0,33 (0,20; 0,39)	0,93 (0,73; 1,20) 0,5728	
Altersgruppe I								0,7997
< 65 Jahre	119	118 (99,2)	0,30 (0,13; 0,46)	111	111 (100,0)	0,33 (0,20; 0,43)	0,88 (0,68; 1,15) 0,3325	
≥ 65 Jahre	96	96 (100,0)	0,46 (0,26; 0,53)	104	102 (98,1)	0,46 (0,33; 0,49)	0,91 (0,69; 1,21) 0,5329	
Altersgruppe II								0,9526
< 65 Jahre	119	118 (99,2)	0,30 (0,13; 0,46)	111	111 (100,0)	0,33 (0,20; 0,43)	0,88 (0,68; 1,15) 0,3325	
≥ 65 - < 75 Jahre	64	64 (100,0)	0,46 (0,26; 0,49)	66	64 (97,0)	0,44 (0,26; 0,49)	0,96 (0,68; 1,36) 0,8359	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
≥ 75 Jahre	32	32 (100,0)	0,48 (0,10; 0,72)	38	38 (100,0)	0,48 (0,16; 0,69)	0,79 (0,48; 1,29) 0,3136	
Altersgruppe III								0,6664
< 65 Jahre	119	118 (99,2)	0,30 (0,13; 0,46)	111	111 (100,0)	0,33 (0,20; 0,43)	0,88 (0,68; 1,15) 0,3325	
≥ 65 - < 75 Jahre	64	64 (100,0)	0,46 (0,26; 0,49)	66	64 (97,0)	0,44 (0,26; 0,49)	0,96 (0,68; 1,36) 0,8359	
≥ 75 - < 85 Jahre	22	22 (100,0)	0,62 (0,10; 1,31)	34	34 (100,0)	0,44 (0,10; 0,69)	0,58 (0,32; 1,04) 0,0577	
≥ 85 Jahre	10	10 (100,0)	0,25 (0,03; 0,53)	4	4 (100,0)	0,62 (0,39; 1,64)	2,61 (0,70; 9,73) 0,1301	
Geschlecht								0,0038**
männlich	139	139 (100,0)	0,46 (0,33; 0,49)	142	142 (100,0)	0,34 (0,23; 0,46)	0,72 (0,57; 0,92) 0,0072	
weiblich	76	75 (98,7)	0,18 (0,10; 0,33)	73	71 (97,3)	0,39 (0,30; 0,53)	1,33 (0,96; 1,84) 0,0948	
Rasse I								0,6558
weiß	209	208 (99,5)	0,36 (0,26; 0,46)	205	203 (99,0)	0,39 (0,30; 0,46)	0,92 (0,75; 1,11) 0,3612	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	2	2 (100,0)	0,84 (0,30; 1,38)	5	5 (100,0)	0,07 (0,03; 1,91)	0,77 (0,14; 4,30) 0,8008	
andere	4	4 (100,0)	0,41 (0,03; 1,15)	4	4 (100,0)	0,33 (0,07; 0,49)	0,49 (0,09; 2,75) 0,4705	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
Rasse II								0,6696
weiß	209	208 (99,5)	0,36 (0,26; 0,46)	205	203 (99,0)	0,39 (0,30; 0,46)	0,92 (0,75; 1,11) 0,3612	
andere	6	6 (100,0)	0,49 (0,03; 1,38)	9	9 (100,0)	0,16 (0,03; 0,66)	0,75 (0,25; 2,23) 0,6606	
Region								0,8435
USA	51	51 (100,0)	0,46 (0,13; 0,53)	49	49 (100,0)	0,43 (0,20; 0,56)	1,08 (0,72; 1,60) 0,7293	
Europäische Union	107	106 (99,1)	0,43 (0,30; 0,49)	112	110 (98,2)	0,33 (0,23; 0,46)	0,83 (0,63; 1,08) 0,1633	
Australien	30	30 (100,0)	0,25 (0,13; 0,49)	33	33 (100,0)	0,26 (0,10; 0,49)	0,66 (0,39; 1,13) 0,1217	
Rest der Welt	27	27 (100,0)	0,16 (0,07; 0,49)	21	21 (100,0)	0,49 (0,23; 0,72)	1,32 (0,74; 2,38) 0,3629	
ECOG Performance Status								0,6672
0	153	152 (99,3)	0,46 (0,26; 0,49)	147	145 (98,6)	0,46 (0,33; 0,49)	0,89 (0,70; 1,12) 0,2942	
1	61	61 (100,0)	0,26 (0,10; 0,46)	68	68 (100,0)	0,28 (0,13; 0,39)	0,99 (0,70; 1,40) 0,9402	
Hirnmetastasen								0,0426**
ja	6	6 (100,0)	0,07 (0,03; 0,26)	9	9 (100,0)	0,23 (0,03; 0,56)	2,80 (0,84; 9,32) 0,1049	
nein	209	208 (99,5)	0,43 (0,30; 0,49)	206	204 (99,0)	0,39 (0,30; 0,46)	0,89 (0,74; 1,09) 0,2520	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,5920
III	21	21 (100,0)	0,26 (0,07; 0,66)	15	15 (100,0)	0,49 (0,07; 0,72)	1,16 (0,58; 2,30) 0,7183	
IV	194	193 (99,5)	0,41 (0,26; 0,49)	200	198 (99,0)	0,36 (0,26; 0,46)	0,89 (0,73; 1,08) 0,2325	
Behandlungsdauer								0,9794
≤ 1 Monat	21	20 (95,2)	0,30 (0,13; 0,46)	24	24 (100,0)	0,15 (0,03; 0,39)	0,76 (0,42; 1,40) 0,4242	
1 - 3 Monate	41	41 (100,0)	0,30 (0,10; 0,49)	80	79 (98,8)	0,34 (0,20; 0,46)	1,02 (0,70; 1,50) 0,9380	
3 - 6 Monate	39	39 (100,0)	0,23 (0,07; 0,53)	45	45 (100,0)	0,49 (0,26; 0,56)	1,23 (0,80; 1,90) 0,3451	
6 - 12 Monate	44	44 (100,0)	0,49 (0,10; 0,69)	35	34 (97,1)	0,36 (0,13; 0,72)	0,89 (0,57; 1,41) 0,5965	
> 12 Monate	70	70 (100,0)	0,49 (0,26; 0,56)	31	31 (100,0)	0,49 (0,26; 0,56)	0,88 (0,57; 1,35) 0,5237	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
<p>UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt jegliches UE

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

Für Männer zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

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

Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	215	98 (45,6)	12,32 (7,43; N.A.)	215	127 (59,1)	3,58 (2,69; 5,29)	0,59 (0,45; 0,77) <0,0001	
PD-L1 Status lt. IVRS								0,4614
positiv	89	37 (41,6)	N.A. (7,82; N.A.)	92	54 (58,7)	4,70 (2,69; 6,93)	0,50 (0,33; 0,76) 0,0011	
negativ / nicht quantifizierbar	126	61 (48,4)	9,07 (6,05; 15,54)	123	73 (59,3)	2,92 (2,14; 5,55)	0,66 (0,47; 0,94) 0,0188	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF								0,8888
M0 / M1a / M1b	88	31 (35,2)	15,54 (12,32; N.A.)	86	41 (47,7)	11,20 (3,22; N.A.)	0,58 (0,36; 0,93) 0,0230	
M1c	127	67 (52,8)	6,60 (5,52; 13,04)	129	86 (66,7)	2,69 (2,10; 4,53)	0,59 (0,43; 0,81) 0,0012	
Altersgruppe I								0,4254
< 65 Jahre	119	48 (40,3)	15,54 (8,02; N.A.)	111	63 (56,8)	4,50 (2,69; 6,74)	0,53 (0,36; 0,78) 0,0010	
≥ 65 Jahre	96	50 (52,1)	6,60 (5,22; 15,21)	104	64 (61,5)	2,92 (1,87; 5,55)	0,67 (0,46; 0,97) 0,0327	
Altersgruppe II								0,7793
< 65 Jahre	119	48 (40,3)	15,54 (8,02; N.A.)	111	63 (56,8)	4,50 (2,69; 6,74)	0,53 (0,36; 0,78) 0,0010	
≥ 65 - < 75 Jahre	64	34 (53,1)	6,47 (4,17; N.A.)	66	37 (56,1)	3,71 (2,14; N.A.)	0,78 (0,49; 1,24) 0,2960	

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
≥ 75 Jahre	32	16 (50,0)	8,77 (4,21; N.A.)	38	27 (71,1)	2,10 (1,64; 5,55)	0,53 (0,28; 0,98) 0,0405	
Altersgruppe III								0,8975
< 65 Jahre	119	48 (40,3)	15,54 (8,02; N.A.)	111	63 (56,8)	4,50 (2,69; 6,74)	0,53 (0,36; 0,78) 0,0010	
≥ 65 - < 75 Jahre	64	34 (53,1)	6,47 (4,17; N.A.)	66	37 (56,1)	3,71 (2,14; N.A.)	0,78 (0,49; 1,24) 0,2960	
≥ 75 - < 85 Jahre	22	11 (50,0)	12,32 (4,21; N.A.)	34	23 (67,6)	2,30 (1,64; 6,93)	0,50 (0,24; 1,03) 0,0553	
≥ 85 Jahre	10	5 (50,0)	5,22 (0,03; N.A.)	4	4 (100,0)	1,71 (0,76; 2,79)	0,29 (0,06; 1,31) 0,0872	
Geschlecht								0,0632*
männlich	139	63 (45,3)	13,08 (7,52; N.A.)	142	90 (63,4)	2,99 (2,00; 5,09)	0,49 (0,35; 0,68) <0,0001	
weiblich	76	35 (46,1)	8,77 (4,76; N.A.)	73	37 (50,7)	5,16 (2,86; N.A.)	0,84 (0,53; 1,34) 0,4662	
Rasse I								0,9585
weiß	209	94 (45,0)	13,04 (7,43; N.A.)	205	119 (58,0)	3,58 (2,69; 5,55)	0,60 (0,46; 0,79) 0,0002	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	2	1 (50,0)	9,07 (N.A.; N.A.)	5	3 (60,0)	7,13 (1,28; 7,13)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,2084	
andere	4	3 (75,0)	5,52 (1,15; 7,82)	4	4 (100,0)	1,76 (0,49; 5,49)	0,19 (0,02; 1,68) 0,0943	

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
Rasse II								0,9101
weiß	209	94 (45,0)	13,04 (7,43; N.A.)	205	119 (58,0)	3,58 (2,69; 5,55)	0,60 (0,46; 0,79) 0,0002	
andere	6	4 (66,7)	7,82 (1,15; 9,07)	9	7 (77,8)	2,30 (0,49; 7,13)	0,26 (0,05; 1,29) 0,0796	
Region								0,6772
USA	51	24 (47,1)	13,04 (6,21; N.A.)	49	28 (57,1)	6,18 (2,30; N.A.)	0,69 (0,40; 1,19) 0,1766	
Europäische Union	107	43 (40,2)	15,21 (8,77; N.A.)	112	67 (59,8)	2,99 (2,10; 5,16)	0,50 (0,34; 0,74) 0,0004	
Australien	30	19 (63,3)	5,52 (2,04; 13,08)	33	24 (72,7)	3,22 (1,61; 5,03)	0,64 (0,34; 1,20) 0,1571	
Rest der Welt	27	12 (44,4)	10,81 (3,25; N.A.)	21	8 (38,1)	N.A. (1,35; N.A.)	1,00 (0,41; 2,45) 0,9963	
ECOG Performance Status								0,8361
0	153	62 (40,5)	15,21 (9,07; N.A.)	147	76 (51,7)	5,55 (3,48; 12,65)	0,58 (0,41; 0,81) 0,0013	
1	61	35 (57,4)	6,28 (1,54; 10,81)	68	51 (75,0)	1,87 (1,54; 2,99)	0,65 (0,42; 1,00) 0,0478	
Hirnmetastasen								0,3427
ja	6	3 (50,0)	N.A. (0,39; N.A.)	9	8 (88,9)	1,58 (0,53; 4,70)	0,38 (0,10; 1,53) 0,1621	
nein	209	95 (45,5)	12,32 (7,43; N.A.)	206	119 (57,8)	3,71 (2,76; 6,18)	0,61 (0,46; 0,80) 0,0003	

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,7155
III	21	8 (38,1)	N.A. (3,06; N.A.)	15	6 (40,0)	N.A. (1,71; N.A.)	0,79 (0,27; 2,29) 0,6601	
IV	194	90 (46,4)	10,28 (6,70; 15,54)	200	121 (60,5)	3,35 (2,40; 5,29)	0,59 (0,45; 0,77) 0,0001	
Behandlungsdauer								0,3922
≤ 1 Monat	21	14 (66,7)	1,22 (0,49; 1,48)	24	21 (87,5)	1,08 (0,53; 1,25)	0,60 (0,30; 1,20) 0,1464	
1 - 3 Monate	41	20 (48,8)	N.A. (1,91; N.A.)	80	56 (70,0)	2,17 (1,84; 2,79)	0,61 (0,37; 1,03) 0,0593	
3 - 6 Monate	39	19 (48,7)	5,62 (3,78; N.A.)	45	21 (46,7)	5,55 (3,58; N.A.)	1,02 (0,55; 1,89) 0,9608	
6 - 12 Monate	44	20 (45,5)	N.A. (7,82; N.A.)	35	15 (42,9)	N.A. (6,74; N.A.)	0,94 (0,48; 1,84) 0,8536	
> 12 Monate	70	25 (35,7)	N.A. (15,21; N.A.)	31	14 (45,2)	N.A. (5,09; N.A.)	0,70 (0,36; 1,35) 0,2869	

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
<p>UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt UE Grad 3-4

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Männer zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, für Frauen ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab.

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

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

Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

SUE Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	215	78 (36,3)	15,21 (14,13; N.A.)	215	114 (53,0)	5,49 (3,32; 7,13)	0,52 (0,39; 0,70) <0,0001	
PD-L1 Status lt. IVRS								0,7952
positiv	89	31 (34,8)	N.A. (11,99; N.A.)	92	47 (51,1)	5,49 (3,58; N.A.)	0,49 (0,31; 0,78) 0,0019	
negativ / nicht quantifizierbar	126	47 (37,3)	14,26 (12,65; N.A.)	123	67 (54,5)	4,53 (2,92; 7,13)	0,56 (0,38; 0,81) 0,0022	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF								0,8853
M0 / M1a / M1b	88	21 (23,9)	N.A. (14,23; N.A.)	86	30 (34,9)	N.A. (5,75; N.A.)	0,52 (0,30; 0,92) 0,0216	
M1c	127	57 (44,9)	11,99 (6,70; N.A.)	129	84 (65,1)	2,92 (2,20; 4,01)	0,52 (0,37; 0,73) 0,0001	
Altersgruppe I								0,4731
< 65 Jahre	119	36 (30,3)	N.A. (14,23; N.A.)	111	55 (49,5)	5,52 (3,58; N.A.)	0,47 (0,30; 0,71) 0,0003	
≥ 65 Jahre	96	42 (43,8)	14,13 (8,77; N.A.)	104	59 (56,7)	3,71 (2,23; 7,69)	0,59 (0,39; 0,88) 0,0084	
Altersgruppe II								0,6670
< 65 Jahre	119	36 (30,3)	N.A. (14,23; N.A.)	111	55 (49,5)	5,52 (3,58; N.A.)	0,47 (0,30; 0,71) 0,0003	
≥ 65 - < 75 Jahre	64	26 (40,6)	14,26 (8,77; N.A.)	66	32 (48,5)	5,75 (2,69; N.A.)	0,66 (0,39; 1,11) 0,1157	

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

SUE Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
≥ 75 Jahre	32	16 (50,0)	8,77 (5,22; N.A.)	38	27 (71,1)	2,27 (1,81; 5,95)	0,52 (0,28; 0,97) 0,0343	
Altersgruppe III								0,7124
< 65 Jahre	119	36 (30,3)	N.A. (14,23; N.A.)	111	55 (49,5)	5,52 (3,58; N.A.)	0,47 (0,30; 0,71) 0,0003	
≥ 65 - < 75 Jahre	64	26 (40,6)	14,26 (8,77; N.A.)	66	32 (48,5)	5,75 (2,69; N.A.)	0,66 (0,39; 1,11) 0,1157	
≥ 75 - < 85 Jahre	22	10 (45,5)	12,32 (5,75; N.A.)	34	23 (67,6)	2,30 (1,81; 7,13)	0,44 (0,21; 0,93) 0,0258	
≥ 85 Jahre	10	6 (60,0)	4,17 (0,20; N.A.)	4	4 (100,0)	1,71 (0,99; 4,53)	0,48 (0,13; 1,83) 0,2608	
Geschlecht								0,0190**
männlich	139	48 (34,5)	15,54 (14,23; N.A.)	142	83 (58,5)	4,24 (2,92; 5,75)	0,40 (0,28; 0,58) <0,0001	
weiblich	76	30 (39,5)	11,99 (6,70; N.A.)	73	31 (42,5)	N.A. (3,32; N.A.)	0,85 (0,52; 1,41) 0,5323	
Rasse I								0,9859
weiß	209	75 (35,9)	15,21 (14,13; N.A.)	205	108 (52,7)	5,52 (3,22; 12,58)	0,53 (0,39; 0,71) <0,0001	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	2	2 (100,0)	5,26 (1,45; 9,07)	5	2 (40,0)	5,54 (3,94; 7,13)	0,84 (0,07; 9,61) 0,8849	
andere	4	1 (25,0)	N.A. (7,82; N.A.)	4	3 (75,0)	4,24 (1,81; 5,49)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,0246	

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

SUE Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
Rasse II								0,7084
weiß	209	75 (35,9)	15,21 (14,13; N.A.)	205	108 (52,7)	5,52 (3,22; 12,58)	0,53 (0,39; 0,71) <0,0001	
andere	6	3 (50,0)	9,07 (1,45; N.A.)	9	5 (55,6)	4,24 (1,81; 7,13)	0,14 (0,01; 1,27) 0,0479	
Region								0,1340*
USA	51	17 (33,3)	14,26 (9,07; N.A.)	49	20 (40,8)	N.A. (6,18; N.A.)	0,69 (0,36; 1,31) 0,2500	
Europäische Union	107	45 (42,1)	15,21 (9,43; N.A.)	112	65 (58,0)	2,99 (2,17; 5,68)	0,54 (0,37; 0,80) 0,0016	
Australien	30	13 (43,3)	N.A. (3,19; N.A.)	33	20 (60,6)	4,53 (2,00; 5,95)	0,55 (0,27; 1,13) 0,0971	
Rest der Welt	27	3 (11,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	21	9 (42,9)	5,85 (3,58; N.A.)	0,19 (0,05; 0,71) 0,0062	
ECOG Performance Status								0,4936
0	153	48 (31,4)	15,54 (14,13; N.A.)	147	64 (43,5)	12,65 (5,52; N.A.)	0,54 (0,37; 0,79) 0,0012	
1	61	29 (47,5)	10,25 (2,56; N.A.)	68	50 (73,5)	2,04 (1,54; 3,22)	0,50 (0,32; 0,80) 0,0032	
Hirnmetastasen								0,3055
ja	6	2 (33,3)	N.A. (0,69; N.A.)	9	7 (77,8)	1,61 (0,53; 4,70)	0,33 (0,07; 1,64) 0,1568	
nein	209	76 (36,4)	15,21 (14,13; N.A.)	206	107 (51,9)	5,52 (3,58; 12,58)	0,54 (0,40; 0,73) <0,0001	

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

SUE Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,6816
III	21	4 (19,0)	N.A. (14,23; N.A.)	15	5 (33,3)	N.A. (1,81; N.A.)	0,42 (0,11; 1,59) 0,1864	
IV	194	74 (38,1)	15,21 (12,32; N.A.)	200	109 (54,5)	4,53 (3,22; 6,18)	0,54 (0,40; 0,73) <0,0001	
Behandlungsdauer								0,6707
≤ 1 Monat	21	15 (71,4)	1,18 (0,43; 1,91)	24	21 (87,5)	1,08 (0,69; 1,18)	0,61 (0,31; 1,21) 0,1581	
1 - 3 Monate	41	17 (41,5)	N.A. (2,60; N.A.)	80	50 (62,5)	2,79 (2,07; 3,32)	0,59 (0,34; 1,03) 0,0590	
3 - 6 Monate	39	12 (30,8)	5,98 (5,65; N.A.)	45	20 (44,4)	5,68 (4,53; N.A.)	0,59 (0,29; 1,21) 0,1445	
6 - 12 Monate	44	14 (31,8)	N.A. (11,99; N.A.)	35	10 (28,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,84 (0,37; 1,90) 0,6698	
> 12 Monate	70	20 (28,6)	N.A. (15,21; N.A.)	31	13 (41,9)	N.A. (5,75; N.A.)	0,63 (0,31; 1,26) 0,1865	

SUE Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
<p>UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt SUE

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

Für die Subgruppenanalyse nach Region ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Männer zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, für Frauen ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab. Für Patienten aus der EU, Australien sowie dem Rest der Welt zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab; für Patienten aus den USA zeigte sich ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab.

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

Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (Vergleich A2-2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	215	29 (13,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	215	45 (20,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,53 (0,33; 0,85) 0,0076	
PD-L1 Status lt. IVRS								0,7766
positiv	89	13 (14,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	92	21 (22,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,50 (0,25; 1,00) 0,0465	
negativ / nicht quantifizierbar	126	16 (12,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	123	24 (19,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,57 (0,30; 1,07) 0,0755	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF								0,2208
M0 / M1a / M1b	88	6 (6,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	86	15 (17,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,32 (0,12; 0,82) 0,0125	
M1c	127	23 (18,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	129	30 (23,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,64 (0,37; 1,11) 0,1083	
Altersgruppe I								0,1528*
< 65 Jahre	119	9 (7,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	111	20 (18,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,37 (0,17; 0,81) 0,0094	
≥ 65 Jahre	96	20 (20,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	104	25 (24,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,69 (0,38; 1,24) 0,2125	
Altersgruppe II								0,3707
< 65 Jahre	119	9 (7,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	111	20 (18,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,37 (0,17; 0,81) 0,0094	
≥ 65 - < 75 Jahre	64	12 (18,8)	N.A. (14,26; N.A.)	66	11 (16,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,85 (0,37; 1,95) 0,6968	

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
≥ 75 Jahre	32	8 (25,0)	N.A. (9,82; N.A.)	38	14 (36,8)	N.A. (3,42; N.A.)	0,56 (0,23; 1,34) 0,1867	
Altersgruppe III								0,4204
< 65 Jahre	119	9 (7,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	111	20 (18,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,37 (0,17; 0,81) 0,0094	
≥ 65 - < 75 Jahre	64	12 (18,8)	N.A. (14,26; N.A.)	66	11 (16,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,85 (0,37; 1,95) 0,6968	
≥ 75 - < 85 Jahre	22	4 (18,2)	N.A. (9,82; N.A.)	34	12 (35,3)	N.A. (5,55; N.A.)	0,40 (0,13; 1,24) 0,0991	
≥ 85 Jahre	10	4 (40,0)	5,32 (0,69; N.A.)	4	2 (50,0)	N.A. (1,54; N.A.)	0,75 (0,13; 4,22) 0,7434	
Geschlecht								0,1098*
männlich	139	16 (11,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	142	32 (22,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,42 (0,23; 0,77) 0,0037	
weiblich	76	13 (17,1)	N.A. (13,37; N.A.)	73	13 (17,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,84 (0,39; 1,82) 0,6647	
Rasse I								0,9829
weiß	209	29 (13,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	43 (21,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,55 (0,34; 0,88) 0,0122	
afroame- rikanisch	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	2	0	N.A. (N.A.; N.A.)	5	2 (40,0)	7,13 (2,30; 7,13)	N.M.E. 0,2850	
andere	4	0	N.A. (N.A.; N.A.)	4	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Rasse II								0,9842

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
weiß	209	29 (13,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	205	43 (21,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,55 (0,34; 0,88) 0,0122	
andere	6	0	N.A. (N.A.; N.A.)	9	2 (22,2)	7,13 (2,30; N.A.)	N.M.E. 0,1277	
Region								0,5223
USA	51	7 (13,7)	N.A. (14,26; N.A.)	49	15 (30,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,39 (0,16; 0,97) 0,0353	
Europäische Union	107	14 (13,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	112	21 (18,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,58 (0,29; 1,15) 0,1143	
Australien	30	4 (13,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	33	3 (9,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,08 (0,23; 4,98) 0,9221	
Rest der Welt	27	4 (14,8)	N.A. (10,81; N.A.)	21	6 (28,6)	N.A. (3,58; N.A.)	0,44 (0,12; 1,58) 0,1963	
ECOG Performance Status								0,3388
0	153	15 (9,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	147	27 (18,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,41 (0,22; 0,78) 0,0047	
1	61	13 (21,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	68	18 (26,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,75 (0,37; 1,53) 0,4258	
Hirnmetastasen								0,5228
ja	6	1 (16,7)	N.A. (0,69; N.A.)	9	4 (44,4)	N.A. (1,15; N.A.)	0,33 (0,04; 3,04) 0,3084	
nein	209	28 (13,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	206	41 (19,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,55 (0,34; 0,90) 0,0155	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,8973

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

Therapie-abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo			Ipi			Nivo vs. Ipi	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
III	21	2 (9,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	15	2 (13,3)	N.A. (3,58; N.A.)	0,60 (0,08; 4,29) 0,6046	
IV	194	27 (13,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	200	43 (21,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,53 (0,33; 0,87) 0,0101	
Behandlungsdauer								0,0653*
≤ 1 Monat	21	11 (52,4)	1,38 (0,69; N.A.)	24	16 (66,7)	1,25 (1,08; 1,64)	0,75 (0,35; 1,64) 0,4787	
1 - 3 Monate	41	4 (9,8)	N.A. (3,68; N.A.)	80	23 (28,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,30 (0,10; 0,87) 0,0190	
3 - 6 Monate	39	5 (12,8)	N.A. (6,28; N.A.)	45	5 (11,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,09 (0,31; 3,76) 0,8964	
6 - 12 Monate	44	6 (13,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	35	1 (2,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,62 (0,43; 30,35) 0,2060	
> 12 Monate	70	3 (4,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	31	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,2534	
<p>UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte < 0,05 mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt Therapieabbruch wegen UE

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Geschlecht und Behandlungsdauer ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten < 65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, für Patienten ≥ 65 Jahre zeigte sich ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab. Für Männer zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, für Frauen zeigte sich ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab.

Für Patienten mit einer Behandlungsdauer von 1 bis 3 Monaten zeigte sich ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab. Bei Patienten mit einer Behandlungsdauer von mehr als 12 Monaten wurde bei 3 von 70 Patienten im Nivolumab-Arm die Therapie wegen UE abgebrochen, während dies bei keinem der 31 Patienten im Ipilimumab-Arm der Fall war. Bei Patienten mit einer Behandlungsdauer von ≤ 1 Monat, von 3 bis 6 Monaten sowie von 6 bis 12 Monaten zeigte sich jeweils ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab.

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

4.3.1.3.3.2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – CA209-067

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

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

In der doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie CA209-067 wurde in parallelen Gruppen unter anderem die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab jeweils als Monotherapie bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen untersucht.

Für den Nutznachweis bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten wurde DTIC als ZVT und damit CA209-066 ausgewählt. Gleichwohl werden die Ergebnisse der Studie CA209-067 zum Vergleich von Nivolumab mit Ipilimumab bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten dargestellt. Der Vollständigkeit halber werden die zusammengefassten Ergebnisse mit Datenschnitt vom 17. Februar 2015 im Folgenden gezeigt:

Ergebnisse

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Gesamtüberleben (OS) war nicht Gegenstand der Analyse zum finalen PFS-Datenschnitt vom 17. Februar 2015 (27). Daher können keine Ergebnisse zum Endpunkt OS beschrieben werden. Es werden die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS) herangezogen. Gestützt durch die Ergebnisse zur objektiven Ansprechrates (ORR) zusammen mit den Raten zum besten Ansprechen insgesamt (BOR) bestätigen diese Ergebnisse einen erheblichen Zusatznutzen in der Wirksamkeit von Nivolumab bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten im Vergleich zu Ipilimumab:

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das vom Prüfarzt bestätigte PFS gab es einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,52 (95 %-KI: 0,41; 0,66), $p < 0,0001$. Dies bedeutet, dass das Progressionsrisiko durch Nivolumab um 48 % gegenüber Ipilimumab gesenkt wurde.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 7,06 Monate (95 %-KI: 4,21; 10,18) und in der Ipilimumab-Gruppe 2,83 Monate (95 %-KI: 2,76; 3,09). Die Patienten in der Nivolumab-Gruppe wiesen daher im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 4,23 Monaten gegenüber den Patienten in der Ipilimumab-Gruppe auf.

Zusatzanalyse: Objektive Ansprechrates (ORR)

Für die Prüfarzt-bestätigte ORR gab es einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Während 99 der 216 Nivolumab-Patienten (45,8 %) ein Ansprechen zeigten, war dies nur bei 39 der 218 Ipilimumab-Patienten der Fall (17,9 %). Die absolute Risikoreduktion durch Nivolumab gegenüber Ipilimumab betrug 0,28 (95 %-KI: 0,20; 0,36), $p < 0,0001$. Dies beinhaltet 9,7 % vs. 2,3 % der Patienten mit kompletten Ansprechen und 36,1 % vs. 15,6 % der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter Nivolumab vs. Ipilimumab, respektive.

Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)*Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30*

Der Anteil der für die Analyse verwendbaren Patienten (Baselinewert und mindestens ein nachfolgender Wert vorhanden) betrug im Nivolumab-Arm 75 % und im Ipilimumab-Arm 69 %.

Bei den Endpunkten *Fatigue*, *Dyspnoe* sowie *Diarrhoe* zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Dieser statistisch signifikante Unterschied wird jedoch nicht als klinisch relevant betrachtet, da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges' g jeweils nicht unterhalb von -0,2 lag.

Für die anderen Endpunkte (Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, finanzielle Schwierigkeiten) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab.

Verbesserung der Lebensqualität*Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30*

Der Anteil der für die Analyse verwendbaren Patienten (Baselinewert und mindestens ein nachfolgender Wert vorhanden) betrug im Nivolumab-Arm 75 % und im Ipilimumab-Arm 69 %.

Für die Endpunkte *physikalische Funktion* sowie *Rollenfunktion* zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab. Diese waren jedoch nicht klinisch relevant, da die untere Grenze des 95 %-KI von Hedges' g nicht > 0,2 war.

Für alle übrigen Endpunkte (gesundheitlicher Status insgesamt, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab. Beim gesundheitlichen Status insgesamt zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse mit grafischer Darstellung im zeitlichen Verlauf ein Trend zu einer Verbesserung zu Gunsten von Nivolumab.

Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D

Der Anteil der für die Analyse verwendbaren Patienten (Baselinewert und mindestens ein nachfolgender Wert vorhanden) betrug im Nivolumab-Arm 75 % und im Ipilimumab-Arm 69 %.

Für die Endpunkte *EQ-5D-Index-Wert (utility score)* sowie *Angst/Niedergeschlagenheit* zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Für *Schmerz/körperliche Beschwerden* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab. Diese Ergebnisse waren jedoch gemäß der Relevanzschwelle für Hedges' g von 0,2 bzw. -0,2 nicht klinisch relevant. In der Sensitivitätsanalyse grafischer Darstellung zeigt sich jedoch im zeitlichen Verlauf ein Trend zu einer Verbesserung zu Gunsten von Nivolumab.

Für allen anderen Endpunkte (Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, EQ-5D Visueller Analogskalenwert) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab. EQ-5D Visueller Analogskalenwert zeigte in der Sensitivitätsanalyse mit grafischer Darstellung im zeitlichen Verlauf einen Trend zu einer Verbesserung zu Gunsten von Nivolumab.

Verbesserung der Verträglichkeit

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichem UE gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Nivolumab und Ipilimumab:

- Jegliches UE: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,90 (95 %-KI: 0,74; 1,09), $p = 0,2566$

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten folgender UE gab es hoch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab:

- UE Grad 3-4: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,58 (95 %-KI: 0,45; 0,76), $p < 0,0001$
- Schwerwiegende UE (SUE): HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,53 (95 %-KI: 0,39; 0,71), $p < 0,0001$
- Therapieabbruch wegen UE: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,53 (95 %-KI: 0,33; 0,86), $p = 0,0082$

Diese Ergebnisse wurden durch die Sensitivitätsanalyse der unerwünschten Ereignisse pro 1000 Patientenjahre bestätigt, wobei es auch bei jeglichem UE einen signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab gab:

- Jegliches UE: IDR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,79 (95 %-KI: 0,65; 0,96), $p = 0,0193$

In der umfassenden Betrachtung der Verträglichkeit wird dies bestätigt durch die Zusatzanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW) mit statistisch signifikanten (jegliche NW) und statistisch hoch signifikanten Unterschieden (NW Grad 3-4, schwerwiegende NW, Therapieabbruch wegen NW) zu Gunsten von Nivolumab.

Die Zusatzanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (irUE) zeigte folgende Ergebnisse:

- Für jegliches irUE, gastrointestinale irUE, irUE der Haut, irUE Grad 3-4, schwerwiegende irUE sowie irUE, die zum Therapieabbruch führten, gab es jeweils einen statistisch hoch signifikanten Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab gegenüber Ipilimumab.
- Für endokrine irUE, hepatische irUE, pulmonale irUE, renale irUE sowie für Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktion (irUE) gab es jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene wurde eine Reihe von Limitationen (2) berücksichtigt. So können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. Ein p-Wert von 0,2 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 20 % der für Studie CA209-067 durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Hinweis auf Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Bei den insgesamt 420 durchgeführten Interaktionstest (jeweils 16 Subgruppen bei den 23 Wirksamkeitsendpunkten und jeweils 13 Subgruppen bei den 4 Verträglichkeitsendpunkten) bedeutet dies, dass 84 falsch positive Ergebnisse zu erwarten waren. Ein p-Wert von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Bei den insgesamt 420 durchgeführten Interaktionstests waren demnach 21 falsch positive Ergebnisse zu erwarten. Des Weiteren ist die Studie CA209-067 insbesondere durch das Aufteilen der Studienpopulation und die hier dargestellten Analysen in der Subpopulation der Patienten ohne BRAF-V600-Mutation nicht dahingehend gepowert, um Überlegenheit von Nivolumab vs. Ipilimumab in den Subgruppen aufzudecken (27). Daher sind die Ergebnisse insbesondere dann nicht interpretierbar, wenn bestimmte Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen und daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen ist. Dies traf insbesondere auf die gruppierenden Variablen zu, die Ausprägungen mit weniger als 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aufweisen.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.3.2) zeigten allenfalls vereinzelt Hinweise / Belege auf Effektmodifikation, die nicht konsistent über die zugehörigen Endpunkte auftraten. Daher wird der Zusatznutzen nur auf Basis der Ergebnisse für die Gesamtpopulation abgeleitet.

4.3.1.3.4 A3: Vorbehandelte Patienten, Vergleich mit patientenindividueller Therapie

Für die Teilpopulation der vorbehandelten Patienten hat der G-BA als ZVT „eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie“ benannt. Hierunter fallen, wie in Modul 3.1 ausgeführt, nach Ansicht von B-MS Ipilimumab, Vemurafenib sowie im Rahmen eines nachgelagerten Therapieversuches DTIC.

Gemäß der gültigen S3-Leitlinie ist eine Therapieentscheidung unabhängig davon, ob eine Vorbehandlung erfolgte oder nicht, patientenindividuell in Abhängigkeit von Tumorlast und Progressionsgeschwindigkeit sowie gegebenenfalls bereits erfolgter Therapien zu treffen. Seit 2011 stehen insbesondere für Patienten, deren Tumoren eine BRAF-V600-Mutation aufweisen, mehrere Therapiealternativen und damit Sequenzen zur Verfügung. Auch werden weiterhin der Einschluss in klinische Studien sowie die Abwägung in Deutschland nicht zugelassener Polychemotherapien empfohlen ((58), für eine detaillierte Darstellung s. Modul 3.2).

Die Teilpopulation der vorbehandelten Patienten stellt folglich eine heterogene Patientengruppe dar, da Patienten aus unterschiedlichen Gründen – z.B. durch das Auftreten einer Progression oder von nicht-tolerablen Unverträglichkeiten, gemäß Patientenwunsch etc. – eine oder mehrere Folgetherapien in verschiedenen Sequenzen erhalten haben können.

Für die Herleitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit Vemurafenib, DTIC oder Ipilimumab wird wie folgt vorgegangen:

- Es sind prinzipiell Daten der Phase-III-Studie CA209-037 und von zwei Phase-I-Studien bei vorbehandelten Patienten verfügbar, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab in vorbehandelten Patienten zeigen.
- Die Studie CA209-037 ist zwar eine RCT in der Teilpopulation A3, jedoch mit hohem Verzerrungspotenzial. Diese Studie wird der Vollständigkeit halber in Abschnitt 4.3.1.3.5 dargestellt, sie eignet sich aber aus den unten beschriebenen Gründen nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens bei vorbehandelten Patienten.
- Daher werden zur Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Fragestellungen A1 und A2-1, sowie des Vergleichs A2-2 bei therapie-naiven Patienten herangezogen, weil davon ausgegangen werden kann, dass die Vorbehandlung keine relevante Auswirkung auf die Überlegenheit in Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit von Nivolumab im Vergleich zu Vemurafenib, DTIC sowie Ipilimumab hat.

Nivolumab ist wirksam und sicher in der Teilpopulation der vorbehandelten Patienten

Nivolumab als Monotherapie in der Dosierung 3 mg/kg Körpergewicht hat in einer Phase-III-RCT CA209-037 (Abschnitt 4.3.1.3.5) ein positives Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil mit einer ORR von 32 % und einem medianen PFS von 4,7 Monaten gezeigt. Angaben zum medianen Gesamtüberleben bzw. zu 1- und 2-Jahres-Überlebensraten liegen aktuell noch

nicht vor. SUE tauchten in 47 % der Patienten auf, darunter die Nebenwirkungen in 7 % und UE mit CTCAE Grad 3-4 in 51 % bzw. Nebenwirkungen mit CTCAE Grad 3-4 in 12 %.

Die Ergebnisse der CA209-037 bestätigen Ergebnisse aus zwei bereits publizierten, nicht-vergleichenden Phase-I-Studien CA209-003 und CA209-006, in denen Nivolumab u.a. in der Dosierung 3 mg/kg untersucht wurde (67-69). Die Tabelle 4-126 fasst die bereits publizierten Daten zusammen. Für die Studie CA209-003 liegen zudem bereits Überlebensraten (OS) von 88 % nach 6 Monaten und 65 % nach 12 Monaten vor, für die Studie CA209-006 nach 12 Monaten (69 %) und nach 24 Monaten (39 %).

Tabelle 4-126: Übersicht des Wirksamkeitsprofils von Nivolumab in der Dosierung 3 mg/kg bei vorbehandelten Patienten in publizierten Phase-I- und -III-Studien

Endpunkt / Studie	CA209-037 ⁽¹⁾	CA209-003 3 mg/kg Kohorte ⁽²⁾	CA209-006 Kohorte 6 ⁽³⁾
Anzahl der Patienten	120 (ORR-Population) 182 (ITT-Population)	17	41
Medianes OS (in Monaten) (95 %-KI)	nicht erreicht	20,3 (8,2; NE)	nicht berichtet 20,1 (17,0; NE) (Kohorte 4-6) ⁽⁴⁾
OS-Rate nach 6 Monaten (95 %-KI)	nicht erreicht	88 % (73; 100) ⁵	nicht berichtet
OS-Rate nach 12 Monaten (95 %-KI)	nicht erreicht	65 % (42 %; 87 %) ⁵	nicht berichtet 69 % (58 %; 78 %) (Kohorte 4-6) ⁽⁴⁾
OS Rate nach 24 Monaten (95 %-KI)	nicht erreicht	nicht erreicht	nicht berichtet 39 % (26 %; 52 %) (Kohorte 4-6) ⁽⁴⁾
Medianes PFS (in Monaten) (95 %-KI)	4,7 (2,3; 6,5)*	9,7 (1,9; 16,4)	nicht berichtet 5,4 (Kohorte 4-6) ⁽⁴⁾
ORR (95 %-KI)	31,7 % (23,5 %; 40,8 %)**	41,2 % (18,4 %; 67,1 %)	26% (13,4 %; 43,1 %)

ITT = Intention to treat; kg = Kilogramm; KI = Konfidenzintervall; mg = Milligramm; NE = nicht erreicht; NW = arzneimittelbezogene Nebenwirkungen; ORR = objektive Ansprechrate; OS = Gesamtüberleben; PFS = progressionsfreies Überleben; UE = unerwünschte Ereignisse

(1) Weber et al. 2015 (Datenschnitt: 20. Mai 2014, per Protokoll geplante ORR-Analyse) (23, 24).

(2) Topalian et al. 2014 (67), dargestellt wird die Kohorte, in der Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen Melanom mit Nivolumab in Monotherapie in der Dosierung 3mg/kg behandelt wurden.

(3) Weber et al. 2013 (69), dargestellt wird, sofern nicht anders ausgewiesen, die Kohorte, in der Patienten mit Ipilimumab-vorbehandeltem fortgeschrittenen Melanom mit Nivolumab in Monotherapie in der Dosierung 3 mg/kg behandelt wurden.

(4) Weber et al. 2015 (68), in Kohorte 4 erhielten alle, in Kohorte 5 ein Drittel der Patienten zusätzlich zur Monotherapie ein experimentelles Peptidvakzin.

*ITT-Population; **ORR-Population

Es gibt keine geeignete RCT zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab in der Teilpopulation der vorbehandelten Patienten

Mit der Studie CA209-037 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab gegenüber einer patientenindividuellen Chemotherapie (DTIC oder einer Kombinationstherapie aus Carboplatin+Paclitaxel) bei mit Ipilimumab- bzw. im Falle einer BRAF-V600E-Mutation mit Ipilimumab- und einem TKI-vorbehandelten Patienten in einer offenen randomisierten, kontrollierten Studie mit einer 2:1 Zuteilung getestet. Wie oben dargestellt belegt die CA209-037 die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab bei teilweise mehrfach vorbehandelten Patienten.

Die vollständige Ergebnisdarstellung der vergleichenden Ergebnisse der CA209-037 von Nivolumab gegenüber der ZVT DTIC findet sich der Vollständigkeit halber im Abschnitt 4.3.1.3.5. Diese vergleichenden Ergebnisse der Studie CA209-037 sind nach Ansicht von B-MS jedoch derart verzerrt, dass die Ableitung eines Zusatznutzens nach den Anforderungen der VerFO des G-BA und der IQWiG-Methoden nicht möglich ist. Dies beruht auf den folgenden 4 Gründen:

1. Die Drop-Out-Rate vor der ersten Gabe der Studienmedikation lag im Kontrollarm (Investigator's choice) bei 23,3 % bzw. bei 19,7 % für Patienten der DTIC-Teilpopulation gegenüber 1,5 % der Patienten im Nivolumab-Arm. Durch die einseitig hohe Drop-Out-Rate auf Seiten der Vergleichstherapie ist die durch die Randomisierung eigentlich gesicherte balancierte Population in Bezug auf zugrunde liegende prognostische oder prädiktive Faktoren und Morbiditätskriterien nicht mehr sichergestellt.
2. Durch die Verfügbarkeit neuer Studien bzw. neuer zugelassener oder im Zulassungsverfahren befindlicher Substanzen im zeitlichen Verlauf der Studie gab es für die Patienten neue Möglichkeiten einer Post-Studien-Medikation, die es bei der Planung der Studie noch nicht gab. Dies gilt insbesondere für andere neue Immuntherapien, z.B. Pembrolizumab. So erhielten 31,6 % der Patienten im Investigator's-Choice- bzw. 30,4 % der Patienten im DTIC-Arm eine Post-Anti-PD1 Behandlung (gegenüber 5,5 % der Patienten bei Nivolumab, s. auch Tabelle 4-130). Dies gleicht einem Cross-Over, da erwartet wird, dass sich Nivolumab und Pembrolizumab aufgrund des ähnlichen Wirkmechanismus in Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht signifikant unterscheiden. Speziell für das Gesamtüberleben wurde damit bei einem Drittel der Patienten quasi Nivolumab mit Pembrolizumab verglichen, wodurch das Ergebnis hochgradig verzerrt ist.
3. Die Verteilung der prognostischen Faktoren zu Baseline gibt einen Hinweis darauf, dass im Nivolumab-Studienarm numerisch mehr Patienten mit ungünstigeren prognostischen Faktoren (12) eingeschlossen wurden: So hatten im Nivolumab-Studienarm im Vergleich zum Investigator's-Choice- bzw. DTIC-Studienarm 55 (20,2 %) vs. 18 (13,5 %) bzw. 7 (16,1 %) Patienten Hirnmetastasen sowie 137

(51,1 %) vs. 50 (37,6 %) bzw. 25 (44,6 %) Patienten einen erhöhten LDH-Spiegel (>ULN).

4. In der Studie wurde den Patienten aus der Kontrollgruppe entweder Carboplatin+Paclitaxel oder DTIC verabreicht, je nach Vortherapie und Wahl des Prüfarztes (Investigator's Choice). Aufgrund des Zulassungsstatus in Deutschland ist jedoch nur DTIC als ZVT zur Ableitung des Zusatznutzens relevant. Dies führt zu einer Splittung der Kontrollgruppe, womit jegliche über die Fallzahl sichergestellte Power der Studie nicht mehr gültig ist, sowie auch dadurch die durch die Randomisierung eigentlich gesicherte balancierte Population in Bezug auf zugrunde liegende prognostische oder prädiktive Faktoren und Morbiditätskriterien nicht mehr sichergestellt ist

Studienergebnisse von Nivolumab in der Teilpopulation der therapienaiven Patienten sind geeignet, den Zusatznutzen bei in der Teilpopulation der vorbehandelten Patienten abzuleiten

Mangels einer RCT bei vorbehandelten Patienten, die Nivolumab mit allen in Frage kommenden ZVT vergleicht, wird eine Gesamtschau der bestverfügbaren Evidenz vorgenommen.

Für therapienaive Patienten im fortgeschrittenen Stadium liegen Ergebnisse von Nivolumab versus DTIC aus der RCT CA209-066 (Abschnitt 4.3.1.3.2), versus Ipilimumab aus der RCT CA209-067 (Abschnitt 4.3.1.3.3) sowie versus Vemurafenib aus dem indirekten Vergleich (Abschnitt 4.3.2.1.3) vor. Bei diesen Vergleichen handelt es sich um Vergleichstherapien, die den ZVTn für vorbehandelte Patienten entsprechen. Die signifikante Verbesserung der Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit von Nivolumab gegenüber diesen jeweiligen ZVT wurde im Rahmen dieses Dossiers belegt. Zur Ableitung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Patienten werden diese Ergebnisse herangezogen. Diese Übertragung des Zusatznutzens hält B-MS aus folgenden Gründen für zulässig:

Die Baseline-Charakteristika des jeweiligen Nivolumab-Arms (Monotherapie) der Studien CA209-037, CA209-066 und CA209-067 sind in epidemiologischen und demografischen Faktoren vergleichbar. Erwartungsgemäß ist in der CA209-037 mit teilweise mehrfach vorbehandelten Patienten der Anteil der Patienten mit ungünstiger Ausgangslage (Stadium AJCC IV, M1c, erhöhter LDH-Spiegel, Hirnmetastasen in der Krankengeschichte, ECOG-Status > 0) höher als in den Studien der therapienaiven Patienten (vgl. Tabelle 4-18). Diese Verschlechterung des Allgemeinzustandes trifft aber analog auch auf die jeweilige ZVT zu. Es wird davon ausgegangen, dass der deutliche Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der jeweiligen ZVT bestehen bleibt, unabhängig vom Status der Vorbehandlung. Denn trotz der Unterschiede im Allgemeinzustand sind die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Phase-III-Studie in der Teilpopulation der vorbehandelten Patienten vergleichbar mit denen bei therapienaiven Patienten, da sich die jeweiligen 95 %-KI überlappen (s. Tabelle 4-127).

Tabelle 4-127: Übersicht des Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils von Nivolumab in der Dosierung 3 mg/kg bei therapienaiven Patienten in Phase-III-Studien

Endpunkt / Studie	Vorbehandelte Patienten	Therapienaive Patienten	
	CA209-037 ORR-Population ⁽¹⁾	CA209-066 ⁽²⁾	CA209-067 ⁽³⁾
Anzahl der Patienten	120 (ORR-Population) 182 (ITT-Population)	210	316
OS-Rate nach 6 Monaten (95 %-KI)	nicht erreicht	84,1 % (78,3 ;88,5)	nicht erreicht
OS Rate nach 12 Monaten (95 %-KI)	nicht erreicht	72,9 % (65,5; 78,9)	nicht erreicht
Median PFS (in Monaten) (95 %-KI)	4,7 (2,3; 6,5)**	5,06 (3,48; 10,81)	6,9 (4,3; 9,5)
ORR (95 %-KI)	31,7 % (23,5 %; 40,8 %)*	40 % (33,3 %; 47,0 %)	43,7 % (38,1 %; 49,3 %)
Schwerwiegende UE	44 %	31,1 %	36,1 %
Schwerwiegende NW	6,3 %	9,2 %	8,0 %
UE Grade 3-4	34,3 %	34,0 %	43,5 %
NW Grade 3-4	9,0 %	11,7 %	16,3 %
<p>ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; NW = arzneimittelbezogene Nebenwirkungen; ORR = objektive Ansprechrage; OS = Gesamtüberleben; PFS = progressionsfreies Überleben; UE = unerwünschte Ereignisse</p> <p>(1) Weber et al. 2015 (23, 24) bzw. Interim-Studienbericht CA209-037 (28)</p> <p>(2) Robert et al. 2015(53, 54) bzw. Studienbericht CA209-066 (25)</p> <p>(3) Larkin et al. 2015 (30, 31) bzw. Studienbericht CA209-067 (27)</p> <p>*ORR-Population, **ITT-Population</p>			

Die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber identischen ZVT ist nach Ansicht von B-MS auch deshalb gerechtfertigt, da gemäß S3-Leitlinie Therapieentscheidungen patientenindividuell erfolgen und sich folglich bei vergleichbarer Konstitution des Patienten nur aufgrund der vorangegangenen Therapie unterscheiden.

Des Weiteren findet sich dieses Vorgehen auch im Bewertungsverfahren zu Vemurafenib. Hierbei wurde ein Zusatznutzen für Vemurafenib beschlossen, der sich ohne Unterscheidung auf therapienaive und vorbehandelte Patienten bezieht, obwohl mit der RCT BRIM3 ein direkter Vergleich mit der ZVT ausschließlich bei therapienaiven Patienten vorlag und bei vorbehandelten Patienten nur eine offene einarmige Phase-II-Studie (BRIM2) mit Vemurafenib verfügbar war (70, 71).

Die Übertragung des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven Patienten auf vorbehandelte Patienten bleibt mit Unsicherheit behaftet. Dieser Unsicherheit wird sowohl in

der Kategorie der Ergebnissicherheit mit der Einstufung in die Kategorie „Anhaltspunkt“ als auch beim Ausmaß des Zusatznutzens mit der Einstufung als „nicht quantifizierbar“ Rechnung getragen (Abschnitte 4.4.1.3 und 4.4.2.3).

4.3.1.3.4.1 Endpunkte

Die Operationalisierung aller Endpunkte und Ergebnisse zu den Analysen bei therapienaiven Patienten finden sich in den folgenden Abschnitten und werden hier nicht nochmals wiederholt:

- Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vemurafenib, siehe Abschnitt 4.3.2.1.3 (A1)
- Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber DTIC, siehe Abschnitt 4.3.1.3.2 (A2-1)
- Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Ipilimumab, siehe Abschnitt 4.3.1.3.3 (A2-2)

4.3.1.3.4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Zusatznutzen von Nivolumab in der Teilpopulation der vorbehandelten Patienten wird gegenüber den ZVT aus den signifikanten Ergebnissen für die therapienaiven Patienten abgeleitet. Die Zusammenfassungen der Ergebnisse finden sich in folgenden Abschnitten und werden hier nicht nochmals wiederholt:

- Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Vemurafenib, siehe Abschnitt 4.3.2.4 (A1)
- Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber DTIC, siehe Abschnitt 4.3.1.3.2 (A2-1)
- Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Ipilimumab, siehe Abschnitt 4.3.1.3.3 (A2-2)

4.3.1.3.5 A3*: Ipilimumab-vorbehandelte Patienten, Vergleich mit DTIC, CA209-037

Mit der Studie CA209-037 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten in einer offenen randomisierten, kontrollierten Studie mit einer 2:1 Zuteilung der Studienmedikation getestet.

Zur RCT CA209-037 ist anzumerken, dass diese bei teilweise mehrfach vortherapierten Patienten durchgeführt wurde, für die demnach ein besonders hoher medizinischer Bedarf bestand. Die EMA hatte auf Basis dieser Studie einem beschleunigten Zulassungsverfahren zugestimmt (72). Diese Patientenpopulation beträgt nach Schätzung von B-MS aktuell (Frühjahr 2015) etwa 10 % der vorbehandelten Patienten (64).

Die Studie eignet sich aufgrund der oben ausführlich diskutierten großen Verzerrung jedoch nicht, um daraus einen Zusatznutzen gemäß §35a SGB V abzuleiten (Abschnitt 4.3.1.3.4). Die Ergebnisdarstellung erfolgt im Folgenden dennoch vollständig, um den Anforderungen der Verfahrensordnung zu genügen. Die Darstellung erfolgt, sofern nicht anders ausgewiesen, auf Basis des Datenschnitts der prädefinierten Interims-Analyse zum co-primären Endpunkt OS vom 12. November 2014.

4.3.1.3.5.1 Endpunkte – CA209-037

Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse der Studie CA209-037 beziehen sich (bis auf die ORR-Analyse) ausschließlich auf die prädefinierte Interims-Analyse zum co-primären Endpunkt PFS für den Zeitraum vom 21. Dezember 2012 bis zum Datenschnitt vom 12. November 2014. ORR wurde mit einem Datenschnitt vom 20. Mai 2014 final ausgewertet. Es ist zu beachten, dass das Datenkontrollkomitee (DMC) im Dezember 2014 nach Sichtung der Interims-Analyse die unveränderte Fortführung der Studie empfahl, sodass eigentlich nur Sicherheitsdaten von diesem Datenschnitt sowie die finale ORR-Analyse gezeigt werden können. Allerdings wurden dem CHMP im Zulassungsprozess auch die damit als rein qualitativ zu wertenden Wirksamkeitsdaten vertraulich vorgelegt und werden aus Vollständigkeitsgründen auch hier mit aufgeführt, da sie im EPAR veröffentlicht werden. Die finale Analyse zum Endpunkt OS wird für Ende des Jahres 2015 erwartet, allerdings ist aufgrund der beschriebenen Verzerrungen nicht mit signifikanten Unterschieden zu rechnen.

4.3.1.3.5.1.1 Endpunkt Mortalität

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen

(z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
CA209-037	<p>Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen.</p> <p>Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurden ein unstratifiziertes Cox-Modell sowie ein multivariates (erweitertes) stratifiziertes Cox-Modell verwendet.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression, die vom Studienarzt nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) bestimmt wird, oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet.</p> <p>Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am Tage ihres Todes einen Progress hatten. Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Patienten, die keine Beurteilung des Tumorstatus während der Studie aufweisen und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt ihrer Randomisierung zensiert. Patienten, die jegliche Folgetherapie zur Krebsbehandlung erhalten (inkl. auf den Tumor ausgerichtete Strahlentherapie sowie chirurgische Behandlung) ohne vorherige dokumentierte Progression, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus vor oder mit Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung zensiert.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen.</p> <p>Die Analysen beziehen alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein</p> <p>Zusätzliche Analyse zur umfassenden Darstellung der Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Objektive Ansprechrate (ORR)

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

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

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) in CA209-037

Studie CA209-037	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gesamtüberleben (OS)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
Progressionsfreies Überleben (PFS)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Gesamtüberleben (OS)

Der Endpunkt OS wurde unverblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Trotz der stratifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika bzgl. zwei prädefinierter prognostischer Faktoren sowie Folgetherapien in beiden Studienarmen zu Ungunsten von Nivolumab. Zudem hatte das offene Studiendesign zur Folge, dass ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt PFS wurde unverblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Trotz der stratifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika bzgl. zwei prädefinierter prognostischer Faktoren zu Ungunsten von Nivolumab. Zudem hatte das offene Studiendesign zur Folge, dass ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Tabelle 4-130: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-037 (DTIC-Population)

Folgetherapie	Nivolumab N = 272 ⁽¹⁾	DTIC N = 56 ⁽¹⁾
	n (%) ⁽²⁾	n (%) ⁽²⁾
Patienten mit Folgetherapien	113 (41,5)	35 (62,5)
Nachfolgende Radiotherapie		
• Ja	55 (20,2)	14 (25,0)
• Nein	217 (79,8)	42 (75,0)

Folgetherapie	Nivolumab N = 272 ⁽¹⁾	DTIC N = 56 ⁽¹⁾
	n (%) ⁽²⁾	n (%) ⁽²⁾
Nachfolgender chirurgischer Eingriff		
• Ja	34 (12,5)	5 (8,9)
• Nein	238 (87,5)	51 (91,1)
Nachfolgende systemische Therapie	85 (31,3)	30 (53,6)
• Nachfolgende Immunotherapie	30 (11,0)	19 (33,9)
○ Anti-PD-1-Antikörper	15 (5,5)	17 (30,4)
▪ Anti-PD-1 Prüfpräparat	1 (0,4)	2 (3,6)
▪ Pembrolizumab	14 (5,1)	15 (26,8)
○ Anti-PD-L1-Antikörper	0	0
○ Anti-CTLA-4-Antikörper	10 (3,7)	3 (5,4)
▪ Ipilimumab	10 (3,7)	3 (5,4)
○ Andere Immunotherapie	8 (2,9)	3 (5,4)
▪ Interferon	1 (0,4)	0
▪ Interferon Alfa 2b	1 (0,4)	0
▪ Interleukin 2	3 (1,1)	1 (1,8)
▪ Antineoplastisches Prüfpräparat	2 (0,7)	0
▪ Immunmodulierendes Prüfpräparat	1 (0,4)	0
▪ Experimentelle Immunotherapie	1 (0,4)	1 (1,8)
▪ T-Zellinfusion	0	1 (1,8)
• BRAF Inhibitor	19 (7,0)	8 (14,3)
▪ Dabrafenib	11 (4,0)	7 (12,5)
▪ BRAF Inhibitor Prüfpräparat	1 (0,4)	0
▪ Vemurafenib	13 (4,8)	1 (1,8)
• MEK/NRAS Inhibitor	12 (4,4)	4 (7,1)
▪ MEK/NRAS Inhibitor Prüfpräparat	4 (1,5)	0
▪ Trametinib	9 (3,3)	4 (7,1)
• Andere zugelassene Therapien	50 (18,4)	9 (16,1)
▪ Antineoplastische Präparate	1 (0,4)	0
▪ Bevacizumab	2 (0,7)	0
▪ Carboplatin	18 (6,6)	2 (3,6)
▪ Carpla/Taxol	1 (0,4)	0
▪ Cisplatin	6 (2,2)	0
▪ DTIC	11 (4,0)	3 (5,4)
▪ Docetaxel	0	1 (1,8)
▪ Fotemustin	5 (1,8)	3 (5,4)
▪ Imatinib	1 (0,4)	1 (1,8)
▪ Paclitaxel	19 (7,0)	3 (5,4)
▪ Rituximab	1 (0,4)	0

Folgetherapie	Nivolumab N = 272 ⁽¹⁾	DTIC N = 56 ⁽¹⁾
	n (%) ⁽²⁾	n (%) ⁽²⁾
▪ Temozolomid	18 (6,6)	1 (1,8)
▪ Vinblastin	2 (0,7)	0
• Andere Prüfpräparate	7 (2,6)	1 (1,8)
▪ Antineoplastische Prüfpräparate	7 (2,6)	1 (1,8)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; DTIC = Dacarbazin; MEK/NRAS = mitogen-activated protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK)/Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog; PD-1 = Programmed cell death protein 1; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1

(1) ITT-Population (as randomized)
(2) Prozentangaben basierend auf der ITT-Population (as randomized); Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Studie CA209-037 und damit insbesondere die hier relevante CA209-037 DTIC-Population aufgrund

- des offenen Studiendesigns,
- der mehr als 10-fach höheren Verweigerungsrate im DTIC-Arm vor der ersten Gabe der Studienmedikation (19,7 %) im Vergleich zum Nivolumab-Arm (1,5 %),
- des trotz stratifizierter Randomisierung höheren Anteils von Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren im Nivolumab-Arm (20,2 % der Patienten mit Hirnmetastasen im Nivolumab-Arm, 16,1 % im DTIC-Arm; 51,5 % der Patienten mit LDH > ULN im Nivolumab-Arm, 44,6 % im DTIC-Arm) sowie
- des rund 5,5-fach höheren Anteils der Patienten mit nachfolgender Anti-PD1-Behandlung im DTIC-Arm (30,4 %) im Vergleich zum Nivolumab-Arm (5,5 %)

hochgradig zu Ungunsten von Nivolumab für die vergleichende Quantifizierung des Gesamtüberlebens (OS) verzerrt ist.

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

Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreien Überleben (PFS) sind nur explorativ interpretierbar. So zeigte sich in der prädefinierten Interims-Analyse zum co-primären Endpunkt OS für den Zeitraum vom 21. Dezember 2012 bis zum Datenschnitt vom 12. November 2014 beim Hypothesentest kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und DTIC. Die Studie wurde daher nicht frühzeitig gestoppt. Ein positives Ergebnis ist zudem auch wegen des Verzerrungspotenzials nicht erwartet worden. PFS wird in der Testhierarchie erst nach positivem OS getestet. Da die Analysen jedoch der EMA vertraulich zur Verfügung gestellt wurden und im EPAR veröffentlicht sind, werden sie hier der Vollständigkeit halber dargestellt.

Es ist anzumerken, dass die Analyse nicht für die potenziell verzerrenden Auswirkungen einer nachfolgenden Therapie adjustiert wurde und dass 30,4 % der Patienten im DTIC-Arm nachfolgend eine Anti-PD1-Behandlung erhielten, während dies nur bei 5,5 % der Patienten im Nivolumab-Arm der Fall war.

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-037 (A3*)

Nivo		DTIC				Nivo vs. DTIC				
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [98,56 %-KI] ⁽²⁾ [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
272	121 (44,5)	151 (55,5)	15,47 (12,39; N.A.)	56	28 (50,0)	28 (50,0)	11,76 (6,57; N.A.)	0,80 (0,47; 1,35) (0,53; 1,22)	0,3044	3,71

AD = Absolute Differenz der Mediane; DTIC = Dacarbazin; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS.

Für den Endpunkt Mortalität zeigte sich in CA209-037 aufgrund der hohen Verzerrung ein nicht signifikanter Unterschied: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,80 (95 %-KI: 0,53; 1,22), p = 0,3044.

Die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 15,47 Monate (95 %-KI: 12,39; nicht erreicht) und in der DTIC-Gruppe 11,76 Monate (95 %-KI: 6,57; nicht erreicht). Für die Patienten in der Nivolumab-Gruppe zeigte sich daher ein numerischer Vorteil von 3,71 Monaten gegenüber den Patienten in der DTIC-Gruppe, wie aus der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) in CA209-037 zu entnehmen ist.

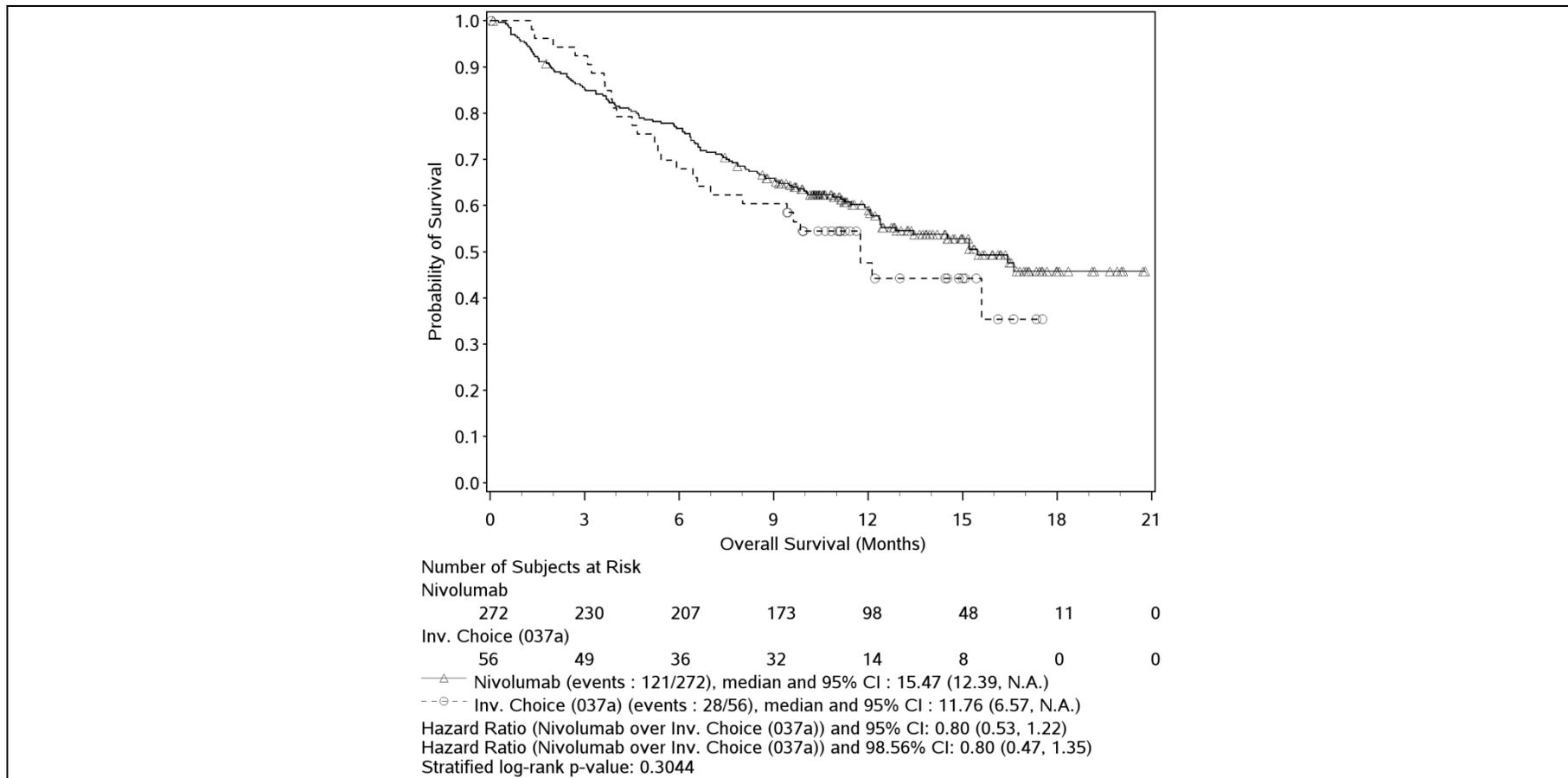


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-037 (A3*)

Auch bei den aus der Kaplan-Meier-Kurve ermittelten Überlebensraten zeigen sich numerisch Vorteile für Nivolumab (Tabelle 4-132).

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-037 (A3*)

	Nivolumab N = 272	DTIC N = 56
Erhebungszeitpunkte	Überlebensrate in % [95 %-KI]⁽¹⁾	Überlebensrate in % [95 %-KI]⁽¹⁾
6 Monate	76,7 (71,2; 81,3)	67,9 (53,6; 78,7)
12 Monate	59,0 (52,6; 64,8)	47,6 (32,5; 61,4)
18 Monate	45,8 (37,3; 53,8)	N.A.
DTIC = Dacarbazin; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht		
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern.		

Tabelle 4-133: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Mortalität aus CA209-037 (A3*)

	Nivo vs. DTIC
	HR [95% KI]
Unstratifizierte Analyse ⁽¹⁾	0,79 (0,53; 1,20)
Stratifizierte Analyse ⁽²⁾	0,82 (0,54; 1,24)
Multivariate Analyse ⁽³⁾	0,82 (0,53; 1,27)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; CRF = Case Report Form; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert)

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.

(2) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. CRF. Die Sensitivitätsanalyse mit den Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn lt. CRF wurde durchgeführt, da mindestens einer der Stratifikationsfaktoren zu Studienbeginn lt. IVRS für mindestens 10% der randomisierten Patienten abweicht.

(3) Multivariates Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. CRF. Das Modell wurde um folgende Faktoren adjustiert: Altersgruppe (< 65, ≥ 65), Geschlecht, ECOG Performance Status zu Studienbeginn, Hirnmetastasen und Serumspiegel der LDH I (≤ ULN, > ULN).

Die Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Mortalität aus CA209-037 zeigten konsistente Ergebnisse zur Hauptanalyse (Tabelle 4-133). In der Hauptanalyse betrug die HR Nivolumab vs. DTIC 0,80 (95 %-KI: 0,53; 1,22), in der unstratifizierten Analyse 0,79 (95 %-KI: 0,53; 1,20), in der laut CRF stratifizierten Analyse 0,82 (95 %-KI: 0,54; 1,24) und in der multivariaten Analyse 0,82 (95 %-KI: 0,53; 1,27).

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-037 (A3*)

Nivo				DTIC				Nivo vs. DTIC		
N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
272	187 (68,8)	85 (31,3)	3,42 (2,43; 4,90)	56	40 (71,4)	16 (28,6)	2,17 (2,04; 3,45)	0,53 (0,37; 0,75)	0,0004	1,25

AD = Absolute Differenz der Mediane; DTIC = Dacarbazin; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab;

(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS.

Für den Endpunkt PFS zeigte sich in CA209-037 ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,53 (95 %-KI: 0,37; 0,75), p = 0,0004. Dies bedeutet, dass das Progressionsrisiko durch Nivolumab um 47 % gegenüber DTIC gesenkt wurde.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 3,42 Monate (95 %-KI: 2,43; 4,90) und in der DTIC-Gruppe 2,17 Monate (95 %-KI: 2,04; 3,45). Die Patienten in der Nivolumab-Gruppe wiesen daher im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 1,25 Monaten gegenüber den Patienten in der DTIC-Gruppe auf, wie aus der Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der CA209-037 DTIC-Population zu entnehmen ist (Abbildung 14).

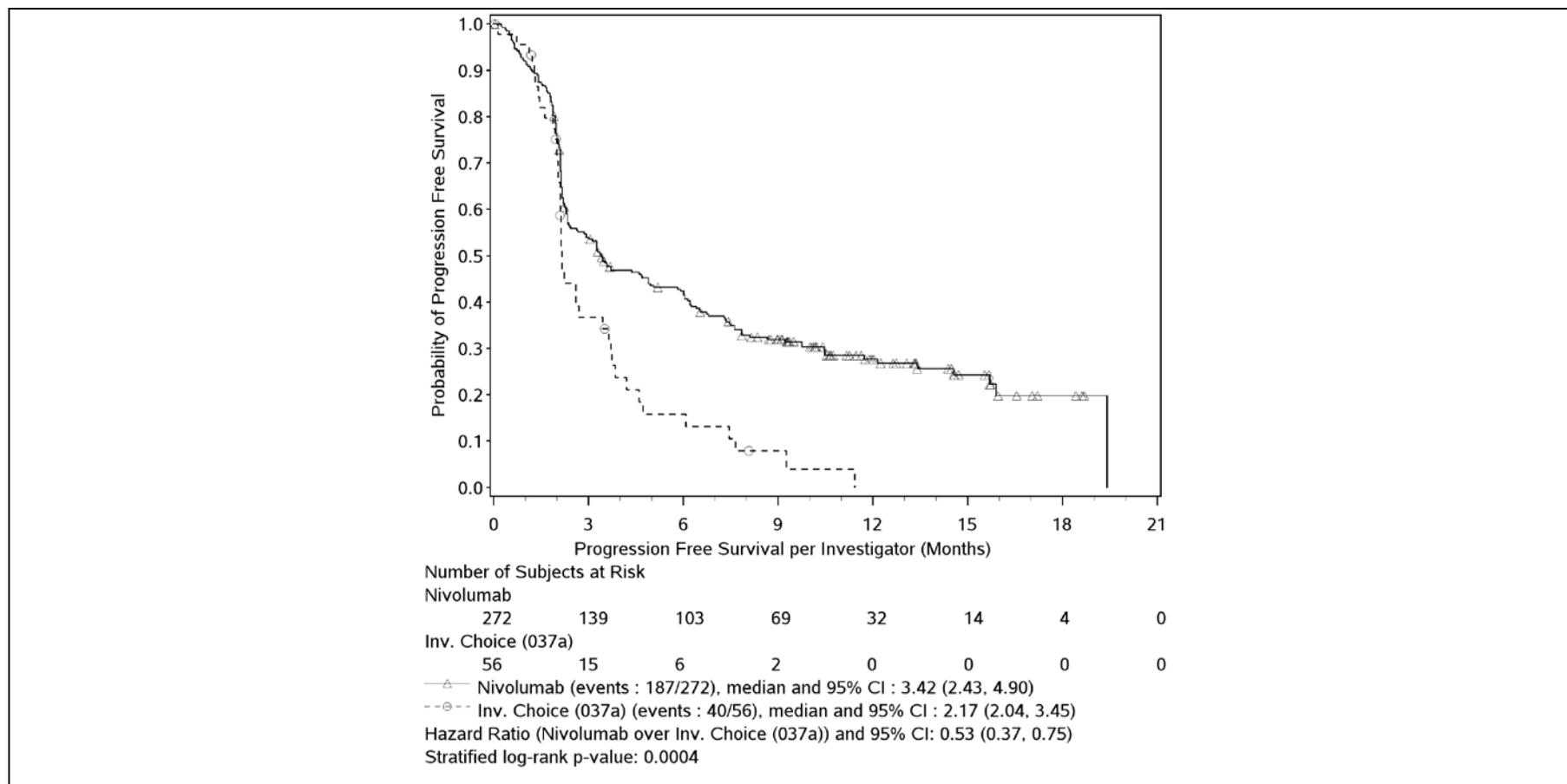


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-037 (A3*)

Tabelle 4-135: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für IRRC-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-037 für den Datenschnitt der ORR-Analyse vom 20. Mai 2014 – ITT-Population (A3*)

Objektive Ansprechrate	Nivo		DTIC		Nivo vs. DTIC			
	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	OR [95 %-KI] ⁽¹⁾	RR [95 %-KI] ⁽¹⁾ RRR [95 %-KI] ⁽²⁾	ARR [95 %-KI] ⁽¹⁾	p-Wert ⁽³⁾
	272	38 (14,0)	56	0	N.M.E.	N.M.E.	0,13 (0,09; 0,17)	0,0037

ARR = absolute Risikoreduktion; DTIC = Dacarbazin; IRRC = unabhängiges radiologisches Review-Komitee; ITT = Intention to treat; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risiko

- (1) OR, RR, ARR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo minus DTIC. Ein positiver Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) Die Berechnung und Darstellung des revidierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
- (3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS.

Für die objektive Ansprechrate (ORR) nach IRRC (Datenschnitt ORR-Analyse vom 20. Mai 2014) zeigte sich in CA209-037 ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Während 38 der 272 Nivolumab-Patienten (14,0 %) ein Ansprechen zeigten, war dies bei keinem der 56 DTIC-Patienten der Fall (0 %). Die absolute Risikoreduktion durch Nivolumab gegenüber DTIC betrug 0,13 (95 %-KI: 0,09; 0,17), $p = 0,0037$. Die Analyse wurde im Gegensatz zur geplanten finalen ORR-Analyse auf Basis der ITT-Population durchgeführt, da die ORR-Population (Patienten mit mindestens 6 Monaten Follow-Up) um mehr als 5% von der ITT-Population abwich.

Diese signifikanten Ergebnisse zur ORR zeigen sich besonders gut in den Anteilen an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen des besten IRRC-bestätigten Ansprechen insgesamt (BOR).

Tabelle 4-136: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse zum IRRC-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-037 für den Datenschnitt der ORR-Analyse vom 20. Mai 2014 – ITT Population (A3*)

	Nivolumab N = 272	DTIC N = 56
	n (%)	n (%)
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR) laut IRRC⁽¹⁾:		
Komplettes Ansprechen (CR)	4 (1,5)	0 ⁽²⁾
Partielles Ansprechen (PR)	34 (12,5)	0
Stabile Erkrankung (SD)	28 (10,3)	6 (10,7)
Progression (PD)	42 (15,4)	9 (16,1)
Nicht bestimmbar	14 (5,1)	10 (17,9)
Ohne Angabe	150 (55,1)	31 (55,4)
Objektive Ansprechrate (ORR)⁽³⁾	38/272 (14,0 %)	0/56
[95 %-KI] ⁽⁴⁾	(10,1; 18,7)	(0,0; 6,4)
<p>BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = Komplettes Ansprechen; DTIC = Dacarbazin; IRRC = unabhängiges radiologisches Review-Komitee; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; OS = Gesamtüberleben; PD = Progression; PR = Partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = Stabile Erkrankung</p> <p>(1) Lt. RECIST Version 1.1; CR und PR wurden bestätigt.</p> <p>(2) Auch beim Datenschnitt vom 12. November 2014 für die Interims-OS-Analyse gab es kein komplettes Ansprechen (28)</p> <p>(3) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR)</p> <p>(4) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson</p>		

Tabelle 4-137: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-037 für den Datenschnitt der Interims-OS-Analyse vom 12. November 2014 – ITT-Population (A3*)

Objektive Ansprechrate	Nivo		DTIC		Nivo vs. DTIC			
	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	OR [95 %-KI] ⁽¹⁾	RR [95 %-KI] ⁽¹⁾ RRR [95 %-KI] ⁽²⁾	ARR [95 %-KI] ⁽¹⁾	p-Wert ⁽³⁾
	272	69 (25,4)	56	2 (3,6)	8,70 (2,10; 36,07)	7,28 (1,76; 30,17) 0,14 (0,03; 0,57)	0,22 (0,15; 0,29)	0,0003

ARR = absolute Risikoreduktion; DTIC = Dacarbazin; IRRC = unabhängiges radiologisches Review-Komitee; ITT = Intention to treat; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risiko

- (1) OR, RR, ARR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo minus DTIC. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
- (3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS.

Die signifikanten Ergebnisse zur ORR zu Gunsten von Nivolumab (Tabelle 4-135) wurden in der durch den Prüfarzt bestätigten Operationalisierung zum späteren Datenschnitt (12. November 2014) bestätigt (Tabelle 4-137). Es zeigte sich ebenfalls ein hoch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Während 69 der 272 Nivolumab-Patienten (25,4 %) ein Ansprechen zeigten, war dies nur bei 2 der 56 DTIC-Patienten der Fall (3,6 %). Die absolute Risikoreduktion durch Nivolumab gegenüber DTIC betrug 0,22 (95 %-KI: 0,15; 0,29), p = 0,0003.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw.

warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

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

Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-037). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.5.1.2 Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-138: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-037	<p>Bewertung von Symptomen anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Symptomskalen berücksichtigt, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (Frage 10, 12 und 18) • Übelkeit und Erbrechen (Frage 14 und 15) • Schmerz (Frage 9 und 12) • Dyspnoe (Frage 8) • Schlaflosigkeit (Frage 11) • Appetitminderung (Frage 13) • Obstipation (Frage 16) • Diarrhoe (Frage 17) • Finanzielle Schwierigkeiten (Frage 28) <p>Die Änderung der Symptome unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). <p>Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen unter Nivolumab vs. Komparator inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>Zusätzlich zur mittleren Differenz wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.</p> <p>Fehlende Werte werden ersetzt, wobei die fehlenden Werte berechnet werden als Mittelwert aus allen entsprechenden Skalenwerten von Fragebögen, in denen mindestens die Hälfte aller Fragen bewertet wurde. Fragebögen, in denen weniger als die Hälfte der Fragen nicht beantwortet wurden, werden als fehlend behandelt. Diese Vorgehensweise entspricht dem Handbuch des verwendeten Instruments. Dies betraf jeweils weniger als 1 % der Patienten.</p> <p>Ein Fragebogen wird dann als "erhalten" eingestuft, wenn – nach Ersetzen fehlender Werte – mindestens eine der 15 für die Auswertung vorgesehenen Skalen (entsprechend statistischem Analyseplan) für die Analyse verwertbar ist.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein. Es wurde wie randomisiert ausgewertet.</p>

Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome, EORTC QLQ-C30) in CA209-037

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-037	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. In der DTIC-Gruppe lag der Anteil auswertbarer Patienten zu Studienbeginn unter 70 % (Tabelle 4-140). Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Trotz der statifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika bzgl. zwei prädefinierter prognostischer Faktoren in beiden Studienarmen zu Ungunsten von Nivolumab. Zudem hatte das offene Studiendesign zur Folge, dass ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Tabelle 4-140: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-037 (Fragestellung A3*)

Rücklaufquote EORTC QLQ-C30	Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anzahl der Patienten unter Nivo bzw. DTIC zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der auswertbaren Patienten	
	Nivo	DTIC	Nivo	DTIC	Nivo	DTIC
Studienbeginn	217	37	272	55	79,8%	67,3%
Woche 3		30		44		68,2%
Woche 4	200		250		80,0%	
Woche 6		28		37		75,7%
Woche 8	177		230		77,0%	
Woche 9		18		33		54,5%
Woche 12	137	12	181	15	75,7%	80,0%
Woche 15		8		13		61,5%
Woche 16	113		163		69,3%	
Woche 18		6		11		54,5%
Woche 20	104		147		70,7%	
Woche 21		6		9		66,7%
Woche 24	95	5	132	7	72,0%	71,4%
Woche 30	68	2	113	5	60,2%	40,0%
Woche 36	69	2	103	3	67,0%	66,7%
Woche 42	57	0	95	1	60,0%	0,0%
Woche 48	44	0	66	1	66,7%	0,0%
Woche 54	33		48		68,8%	
Woche 60	25		41		61,0%	
Woche 66	17		28		60,7%	

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

Rücklaufquote EORTC QLQ-C30	Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anzahl der Patienten unter Nivo bzw. DTIC zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der auswertbaren Patienten	
	Nivo	DTIC	Nivo	DTIC	Nivo	DTIC
Woche 72	12		19		63,2%	
Woche 78	6		10		60,0%	
Woche 84	3		5		60,0%	
Woche 90	1		1		100,0%	

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

Tabelle 4-141: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]
Fatigue	216	30,2 (25,3)	0,5 (1,8)	36	34,3 (21,3)	10,5 (3,5)	-10,0 (-18,1; -1,9) 0,015	-0,4 (-0,7; -0,0)
Übelkeit und Erbrechen	216	6,7 (14,5)	-0,8 (1,1)	36	8,8 (16,2)	4,5 (2,2)	-5,3 (-10,7; 0,0) 0,052	-0,3 (-0,7; 0,0)
Schmerz	216	23,5 (27,1)	-2,4 (2,1)	36	30,6 (28,9)	4,3 (4,2)	-6,8 (-16,1; 2,6) 0,158	-0,2 (-0,6; 0,1)
Dyspnoe	216	14,5 (22,4)	0,9 (1,9)	36	13,0 (18,3)	6,9 (3,7)	-6,0 (-14,5; 2,6) 0,170	-0,2 (-0,6; 0,1)
Schlaflosigkeit	216	23,3 (28,0)	-1,8 (2,1)	36	31,5 (26,4)	-2,3 (4,0)	0,5 (-9,1; 10,0) 0,924	0,0 (-0,3; 0,4)
Appetitminderung	216	16,4 (26,7)	0,2 (2,2)	36	21,3 (28,9)	6,5 (4,4)	-6,3 (-16,3; 3,7) 0,215	-0,2 (-0,6; 0,2)
Obstipation	216	12,7 (24,6)	-1,0 (2,0)	36	19,4 (28,0)	4,6 (3,9)	-5,6 (-14,6; 3,4) 0,222	-0,2 (-0,5; 0,2)
Diarrhoe	216	5,6 (15,7)	2,6 (1,4)	36	2,8 (9,3)	0,7 (2,5)	2,0 (-4,3; 8,2) 0,535	0,1 (-0,3; 0,5)
finanzielle Schwierigkeiten	216	19,8 (29,8)	0,2 (1,8)	36	16,7 (21,8)	1,0 (3,3)	-0,8 (-8,7; 7,2) 0,852	-0,0 (-0,4; 0,3)

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]
<p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p>								

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) zeigten sich folgende Ergebnisse, wobei eine negative mittlere Differenz einen Vorteil für Nivolumab anzeigt:

Bei Fatigue zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Dieser statistisch signifikante Unterschied wird jedoch nicht als klinisch relevant betrachtet, da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges' g nicht unterhalb von -0,2 lag. Bei allen übrigen krankheitsbedingten Symptomen (Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede von Nivolumab im Vergleich zu DTIC (Tabelle 4-141).

4.3.1.3.5.1.3 Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-142: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-037	<p>Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Skalen berücksichtigt, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physikalische Funktion (Fragen 1 bis 5) • Rollenfunktion (Frage 6 und 7) • Emotionale Funktion (Fragen 21 bis 24) • Kognitive Funktion (Frage 20 und 25) • Soziale Funktion (Frage 26 und 27) • Beurteilung des gesundheitlichen Status insgesamt (Frage 29 und 30) <p>Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). <p>Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen unter Nivolumab vs. Komparator inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>Zusätzlich wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz dargestellt.</p> <p>Fehlende Werte werden ersetzt, wobei die fehlenden Werte berechnet werden als Mittelwert aus allen entsprechenden Skalenwerten von Fragebögen, in denen mindestens die Hälfte aller Fragen bewertet wurde. Fragebögen, in denen weniger als die Hälfte der Fragen nicht beantwortet wurden, werden als fehlend behandelt. Diese Vorgehensweise entspricht dem Handbuch des verwendeten Instruments. Dies betraf jeweils weniger als 1 % der Patienten.</p> <p>Ein Fragebogen wird dann als "erhalten" eingestuft, wenn – nach Ersetzen fehlender Werte – mindestens eine der 15 für die Auswertung vorgesehenen Skalen (entsprechend statistischem Analyseplan) für die Analyse verwertbar ist.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein. Es wurde wie randomisiert ausgewertet.</p>

Tabelle 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in CA209-037

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-037	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Trotz der stratifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika bzgl. zwei prädefinierter prognostischer Faktoren in beiden Studienarmen zu Ungunsten von Nivolumab. Zudem hatte das offene Studiendesign zur Folge, dass ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Der Berücksichtigungsanteil beim EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist in Tabelle 4-140 beschrieben.

Tabelle 4-144: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Funktionskalen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]
gesundheitlicher Status insgesamt	216	70,8 (20,4)	1,1 (1,5)	36	62,5 (21,2)	-6,1 (3,0)	7,1 (0,2; 14,0) 0,043	0,3 (-0,0; 0,7)
physikalische Funktion	216	82,9 (18,1)	-1,3 (1,5)	36	81,7 (18,6)	-11,7 (2,9)	10,4 (3,9; 16,8) 0,002	0,5 (0,1; 0,8)
Rollenfunktion	216	78,5 (27,0)	-2,2 (2,1)	36	72,7 (30,4)	-9,5 (4,1)	7,3 (-2,1; 16,7) 0,129	0,2 (-0,1; 0,6)
emotionale Funktion	216	78,2 (20,6)	3,3 (1,4)	36	74,1 (18,3)	-2,5 (2,8)	5,8 (-0,7; 12,4) 0,082	0,3 (-0,1; 0,6)
kognitive Funktion	216	89,4 (17,0)	-3,0 (1,3)	36	91,2 (13,5)	-0,2 (2,4)	-2,7 (-8,5; 3,1) 0,355	-0,1 (-0,5; 0,2)
soziale Funktion	216	78,8 (24,8)	2,5 (2,0)	36	77,3 (24,3)	-10,5 (3,9)	13,0 (4,1; 21,9) 0,004	0,5 (0,1; 0,8)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

- (1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigten sich folgende Ergebnisse, wobei eine positive adjustierte mittlere Differenz einen Vorteil für Nivolumab anzeigte: Für die Skalen gesundheitlicher Status gesamt, physikalische und soziale Funktion zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab. Diese waren jedoch nicht klinisch relevant, da die untere Grenze des 95 %-KI von Hedges' g nicht $> 0,2$ war. Für die anderen beiden Skalen Rollen- und kognitive Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.3.1.3.5.1.4 Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

Tabelle 4-145: Operationalisierung von generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

Studie	Operationalisierung
CA209-037	<p>Bewertung der generischen Lebensqualität anhand des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens mit folgendem Summen-Score und Subskalen (Domänen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Index-Wert (utility score) • Beweglichkeit/Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerz/körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit • EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) <p>Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als mittlere Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2), den Überlebensvisiten alle 3 Monate bis 1 Jahr nach Therapieende sowie alle 6 Monate danach. <p>Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen unter Nivolumab vs. Komparator inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>Zusätzlich zu wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz dargestellt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein. Es wurde wie randomisiert ausgewertet.</p>

Tabelle 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für generische Lebensqualität (EQ-5D) in CA209-037

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-037	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. In der DTIC-Gruppe lag der Anteil auswertbarer Patienten zu Studienbeginn unter 70 % (Tabelle 4-147). Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Trotz der stratifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika bzgl. zwei prädefinierter prognostischer Faktoren in beiden Studienarmen zu Ungunsten von Nivolumab. Zudem hatte das offene Studiendesign zur Folge, dass ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Tabelle 4-147: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-037 (A3*)

Rücklaufquote EQ-5D	Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anzahl der Patienten unter Nivo bzw. DTIC zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der auswertbaren Patienten	
	Nivo	DTIC	Nivo	DTIC	Nivo	DTIC
Studienbeginn	217	37	272	55	79,8%	67,3%
Woche 3		30		44		68,2%
Woche 4	200		250		80,0%	
Woche 6		28		37		75,7%
Woche 8	177		230		77,0%	
Woche 9		18		33		54,5%
Woche 12	137	12	181	15	75,7%	80,0%
Woche 15		8		13		61,5%
Woche 16	113		163		69,3%	
Woche 18		6		11		54,5%
Woche 20	104		147		70,7%	
Woche 21		6		9		66,7%
Woche 24	95	5	132	7	72,0%	71,4%
Woche 30	68	2	113	5	60,2%	40,0%
Woche 36	69	2	103	3	67,0%	66,7%
Woche 42	57	0	95	1	60,0%	0,0%
Woche 48	44	0	66	1	66,7%	0,0%
Woche 54	33		48		68,8%	
Woche 60	25		41		61,0%	
Woche 66	17		28		60,7%	

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

Rücklaufquote EQ-5D	Anzahl der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anzahl der Patienten unter Nivo bzw. DTIC zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		Anteil der auswertbaren Patienten	
	Nivo	DTIC	Nivo	DTIC	Nivo	DTIC
Woche 72	12		19		63,2%	
Woche 78	6		10		60,0%	
Woche 84	3		5		60,0%	
Woche 90	1		1		100,0%	

DTIC = Dacarbazin; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Nivo = Nivolumab

Tabelle 4-148: Ergebnisse für die Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EQ-5D	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	216	0,773 (0,232)	0,027 (0,019)	36	0,730 (0,261)	-0,111 (0,038)	0,138 (0,050; 0,225) 0,002	0,501 (0,147; 0,856)
Beweglichkeit/Mobilität	216	1,30 (0,46)	0,02 (0,04)	36	1,42 (0,55)	0,23 (0,08)	-0,21 (-0,39; -0,03) 0,024	-0,36 (-0,71; -0,01)
Selbstversorgung	216	1,06 (0,25)	0,06 (0,03)	36	1,14 (0,42)	0,13 (0,05)	-0,07 (-0,18; 0,05) 0,277	-0,17 (-0,53; 0,18)
Alltägliche Tätigkeiten	216	1,43 (0,56)	0,04 (0,05)	36	1,53 (0,56)	0,19 (0,09)	-0,15 (-0,36; 0,06) 0,155	-0,23 (-0,58; 0,13)
Schmerz/körperliche Beschwerden	216	1,57 (0,59)	-0,11 (0,05)	36	1,72 (0,57)	-0,04 (0,09)	-0,07 (-0,29; 0,15) 0,525	-0,10 (-0,45; 0,25)
Angst/Niedergeschlagenheit	216	1,37 (0,52)	-0,05 (0,05)	36	1,39 (0,49)	0,23 (0,08)	-0,28 (-0,48; -0,08) 0,007	-0,43 (-0,78; -0,07)
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)	216	72,2 (18,0)	1,6 (1,4)	36	68,1 (22,3)	-3,2 (2,8)	4,8 (-1,5; 11,0) 0,133	0,2 (-0,1; 0,6)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein.
Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

Für die Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D zeigten sich folgende Ergebnisse, wobei eine positive adjustierte mittlere Differenz (Nivolumab minus DTIC) einen Vorteil für Nivolumab anzeigte:

Beim EQ-5D-Index-Wert (utility score) sowie Angst/Niedergeschlagenheit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab. Bei Beweglichkeit/Mobilität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab. Diese Ergebnisse waren jedoch gemäß der Relevanzschwelle für Hedges' g von 0,2 nicht klinisch relevant. Bei allen anderen Skalen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.3.1.3.5.1.5 Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-149: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)

Studie	Operationalisierung
CA209-037	<p>Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE): Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bzw. ab Randomisierung für die nicht behandelten Patienten bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 30 Tagen nach Ende der Behandlung/nach Randomisierung, je nachdem, was zuerst auftrat.</p> <p>Es werden die Ergebnisse zu folgenden UEs dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches UE <ul style="list-style-type: none"> Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation, und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. • UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) • Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis <ul style="list-style-type: none"> - zum Tod führte - lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) - eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte - eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war - ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). <p>Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.</p> <p>Nach Vorgabe des Sponsors (B-MS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.</p> <p>Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="450 236 1973 296">SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an B-MS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.</p> <ul data-bbox="405 309 1962 370" style="list-style-type: none">• UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <p data-bbox="405 379 1980 440">Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.</p> <p data-bbox="405 450 1061 480">Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 17.1.</p> <p data-bbox="405 489 1391 520">Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein. Es wurde wie behandelt ausgewertet.</p> <p data-bbox="405 529 633 560">Sensitivitätsanalyse</p> <ul data-bbox="405 569 1128 600" style="list-style-type: none">• Patienten mit unerwünschtem Ereignis pro 1000 Patientenjahre <p data-bbox="405 609 1240 639">Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung des Sicherheitsprofils</p> <ul data-bbox="405 649 1402 710" style="list-style-type: none">• Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW)• Zeit bis zum ersten Auftreten von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (irUE)

Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte Verträglichkeit (UE) in CA209-037

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-037						
Jegliches UE	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
UE Grad 3-4	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
Schwerwiegende UE	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
Therapieabbruch wegen UE	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Jegliches UE

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Population aller randomisierten Patienten, wie sie behandelt wurden („all randomized as treated“), durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Arm Behandlung nach Wahl des Studienarztes. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Das offene Studiendesign hatte zur Folge, dass ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

UE Grad 3-4

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Population aller randomisierten Patienten, wie sie behandelt wurden („all randomized as treated“), durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Arm Behandlung nach Wahl des Studienarztes. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Das offene Studiendesign hatte zur Folge, dass ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Schwerwiegende UE (SUE)

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Population aller randomisierten Patienten, wie sie behandelt wurden („all randomized as treated“), durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Arm Behandlung nach Wahl des Studienarztes. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Das offene Studiendesign hatte zur Folge, dass ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Therapieabbruch wegen UE

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Population aller randomisierten Patienten, wie sie behandelt wurden („all randomized as treated“), durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Arm Behandlung nach Wahl des Studienarztes. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Das offene Studiendesign hatte zur Folge, dass ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-037 (A3*) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo				DTIC				Nivo vs. DTIC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR ⁽¹⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	272	266 (97,8)	6 (2,2)	0,26 (0,16; 0,39)	55	42 (76,4)	13 (23,6)	0,49 (0,13; 0,72)	1,38 (0,98; 1,93)	0,0540	-0,23
UE Grad 3-4	272	138 (50,7)	134 (49,3)	8,28 (5,42; 10,78)	55	21 (38,2)	34 (61,8)	5,59 (1,41; N.A.)	0,77 (0,48; 1,24)	0,2719	2,69
schwerwiegende UE	272	143 (52,6)	129 (47,4)	8,28 (6,01; 10,78)	55	13 (23,6)	42 (76,4)	N.A. (5,59; N.A.)	1,51 (0,84; 2,70)	0,1650	N.A.
Therapieabbruch wegen UE	272	34 (12,5)	238 (87,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	55	3 (5,5)	52 (94,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,53 (0,46; 5,08)	0,4806	N.A.

AD = Absolute Differenz; DTIC = Dacarbazin; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS.
(2) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS.

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE zeigten sich in CA209-037 jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab und DTIC.

Tabelle 4-152: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-037 (A3*) – Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahre

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo		DTIC		Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahre	N	Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahre	IDR [95 %-KI] ⁽¹⁾	p-Wert ⁽¹⁾
Jegliches UE	272	16456,0	55	13958,6	1,21 (0,86; 1,73)	0,2954
UE Grad 3-4	272	1126,8	55	2087,1	0,59 (0,37; 1,00)	0,0506
schwerwiegende UE	272	1134,1	55	1082,1	1,30 (0,73; 2,53)	0,4569
Therapieabbruch wegen UE	272	211,1	55	220,2	0,93 (0,29; 4,77)	>0,9999

DTIC = Dacarbazin; IDR = Inzidenzdichte-Verhältnis; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) IDR wurde über ein exaktes Poisson Modell stratifiziert nach PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS ermittelt.

Die Sensitivitätsanalyse der Inzidenzdichten bestätigt die Ergebnisse der Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses.

Tabelle 4-153: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus CA209-037 (A3*) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

NW bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo				DTIC				Nivo vs. DTIC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR ⁽¹⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliche NW	272	199 (73,2)	73 (26,8)	0,95 (0,72; 1,18)	55	36 (65,5)	19 (34,5)	0,76 (0,26; 1,41)	0,86 (0,60; 1,23)	0,4299	0,19
NW Grad 3-4	272	33 (12,1)	239 (87,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	55	13 (23,6)	42 (76,4)	N.A. (4,21; N.A.)	0,23 (0,11; 0,46)	<0,0001	N.A.
schwerwiegende NW	272	20 (7,4)	252 (92,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	55	6 (10,9)	49 (89,1)	N.A. (5,59; N.A.)	0,40 (0,15; 1,03)	0,0507	N.A.
Therapieabbruch wegen NW	272	12 (4,4)	260 (95,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	55	2 (3,6)	53 (96,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,64 (0,14; 2,94)	0,5618	N.A.

AD = Absolute Differenz; DTIC = Dacarbazin; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; NW = Arzneimittelnebenwirkung

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS.
(2) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS.

Es zeigte sich für NW vom Grad 3-4 ein hoch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber DTIC. Die Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglicher NW, schwerwiegenden NW und solcher NW, die zum Abbruch der Therapie führten, war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-154: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE) aus CA209-037 (A3*) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

irUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo				DTIC				Nivo vs. DTIC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR ⁽¹⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches irUE	272	179 (65,8)	93 (34,2)	1,87 (1,41; 2,60)	55	15 (27,3)	40 (72,7)	N.A. (2,92; N.A.)	2,21 (1,30; 3,76)	0,0027	N.A.
irUE nach MedDRA-Kategorie (Version 17.1)											
Endokrine irUE	272	38 (14,0)	234 (86,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	55	1 (1,8)	54 (98,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,07 (0,69; 37,22)	0,0759	N.A.
Gastrointestinale irUE	272	75 (27,6)	197 (72,4)	N.A. (10,87; N.A.)	55	5 (9,1)	50 (90,9)	N.A. (7,43; N.A.)	1,70 (0,68; 4,27)	0,2506	N.A.
Hepatische irUE	272	42 (15,4)	230 (84,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	55	5 (9,1)	50 (90,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,15 (0,45; 2,95)	0,7737	N.A.
Pulmonale irUE	272	9 (3,3)	263 (96,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	55	0	55 (100,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E.	0,3042	N.A.
Renale irUE	272	20 (7,4)	252 (92,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	55	2 (3,6)	53 (96,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,21 (0,27; 5,35)	0,8068	N.A.
irUE der Haut	272	116 (42,6)	156 (57,4)	7,39 (4,63; 10,68)	55	4 (7,3)	51 (92,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,01 (1,84; 13,63)	0,0004	N.A.
Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktion (irUE)	272	16 (5,9)	256 (94,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	55	4 (7,3)	51 (92,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,50 (0,16; 1,55)	0,2230	N.A.
irUE Grad 3-4	272	23 (8,5)	249 (91,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	55	2 (3,6)	53 (96,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,42 (0,33; 6,16)	0,6415	N.A.

irUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Nivo				DTIC				Nivo vs. DTIC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR ⁽¹⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
schwerwiegende irUE	272	12 (4,4)	260 (95,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	55	3 (5,5)	52 (94,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,51 (0,14; 1,88)	0,3051	N.A.
Therapieabbruch wegen irUE	272	5 (1,8)	267 (98,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	55	0	55 (100,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E.	0,4362	N.A.

AD = Absolute Differenz; DTIC = Dacarbazin; HR = Hazard Ratio; irUE = immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS.
(2) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status, BRAF Status und bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS.

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von immunvermittelten unerwünschte Ereignisse (irUE) zeigten sich teilweise erwartete signifikante Ergebnisse zu Ungunsten von Nivolumab gegenüber DTIC (jegliches irUE und UE der Haut) und numerisch für pulmonale UE und Therapieabbruch wegen irUE (HR nicht schätzbar). Für alle anderen Kategorien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, insbesondere für die irUE Grad 3-4 und die schwerwiegenden irUE. Diese immunvermittelten und speziell selektierten Nebenwirkungen sind durch den Wirkmechanismus von Nivolumab induziert, und treten daher erwartet hauptsächlich unter Nivolumab auf, sind also hochgradig verzerrt zu Ungunsten von Nivolumab. Sie lassen sich aber in der Regel gut und frühzeitig behandeln.

4.3.1.3.5.2 Subgruppenanalysen – CA209-037

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppenanalysen

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Subgruppen inkl. der a priori geplanten Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-155: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-037)

Subgruppenmerkmal (CA209-037)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte ^(a)	Verträglichkeitsendpunkte ^(b)
PD-L1 Status	<ul style="list-style-type: none"> ▪ positiv ▪ negativ / nicht quantifizierbar 	a priori geplant	post hoc
BRAF Status ^(c)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BRAF-Mutation positiv ▪ BRAF-Mutation negativ (Wildtyp) 	a priori geplant	post hoc
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor ^(c)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	n.d.
Metastasierung zu Studienbeginn	<ul style="list-style-type: none"> ▪ M0 / M1a / M1b 	a priori geplant	post hoc

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

Subgruppenmerkmal (CA209-037)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte ^(a)	Verträglichkeitsendpunkte ^(b)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ M1c 		
Altersgruppe I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre 	a priori geplant	post hoc
Altersgruppe II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 - < 75 Jahre ▪ ≥ 75 Jahre 	a priori geplant	a priori geplant
Altersgruppe III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 - < 75 Jahre ▪ ≥ 75 - < 85 Jahre ▪ ≥ 85 Jahre 	n.d.	post hoc (von der EMA zusätzlich angefordert)
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ männlich ▪ weiblich 	a priori geplant	a priori geplant
Rasse I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ afroamerikanisch ▪ asiatisch ▪ andere 	a priori geplant	a priori geplant
Rasse II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ andere 	post hoc	post hoc
Region I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ West-Europa + Kanada + Rest der Welt ▪ USA 	a priori geplant	a priori geplant
Region II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ West-Europa ▪ Kanada ▪ Rest der Welt ▪ USA 	post hoc	post hoc
ECOG Performance Status	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 ▪ 1 	a priori geplant	post hoc

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

Subgruppenmerkmal (CA209-037)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte ^(a)	Verträglichkeitsendpunkte ^(b)
Hirnmetastasen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	post hoc
Raucher	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	post hoc	n.d.
Serumspiegel der LDH I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ ULN ▪ > ULN 	a priori geplant	n.d.
Serumspiegel der LDH II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 2 * ULN ▪ > 2 * ULN 	a priori geplant	n.d.
Stadium der Erkrankung nach AJCC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ III ▪ IV 	post hoc	post hoc
Behandlungsdauer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 1 Monat ▪ > 1 - ≤ 3 Monate ▪ > 3 - ≤ 6 Monate ▪ > 6 - ≤ 12 Monate ▪ > 12 Monate 	n.d.	post hoc (von der EMA zusätzlich angefordert)

(a) Gesamtüberleben (OS); Progressionsfreies Überleben (PFS); krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30); gesundheitsbedingte Lebensqualität (EORTC QLQ-C30); generische Lebensqualität (EQ-5D).

(b) Unerwünschte Ereignisse (UE); UE Grad 3-4; schwerwiegende UE; UE, die zum Therapieabbruch führten.

(c) Bei den Endpunkten OS sowie PFS wurden Subgruppenanalysen zusätzlich post hoc mit der Datenquelle CRF durchgeführt.

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Datenerhebungsformular (case report form); CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EMA = European Medicines Agency; IVRS = Interactive Voice Response System; LDH = Laktatdehydrogenase; n.d. = nicht durchgeführt; n.d. = nicht durchgeführt (weder a priori geplant noch post hoc); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Der Trennpunkt für eine positive PD-L1-Expression ($\geq 5\%$ der Tumorzellmembranfärbungen) war a priori festgelegt und orientiert sich an der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (65).

Der Trennpunkt bei Altersgruppe I war a priori festgelegt; er orientiert sich zudem an sozialrechtlichen Gegebenheiten (2).

Die Trennpunkte bei Altersgruppe II waren a priori festgelegt und orientieren sich an der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien (66).

Die Trennpunkte bei Altersgruppe III wurden von der EMA im Rahmen einer zusätzlichen Anforderung von Subgruppenanalysen bei den Verträglichkeitsendpunkten vorgegeben.

Die Trennpunkte bei Serumspiegel der LDH I sowie der LDH II waren a priori festgelegt und orientieren sich an gebräuchlichen Einteilungen bei diesem Prognosefaktor im Anwendungsgebiet (12).

Die Trennpunkte bei Behandlungsdauer wurden von der EMA im Rahmen einer zusätzlichen Anforderung von Subgruppenanalysen bei den Verträglichkeitsendpunkten vorgegeben.

Begründung, dass keine Meta-Analysen durchgeführt werden

Es liegt nur eine RCT (CA209-037) zum direkten Vergleich von Nivolumab versus DTIC vor. Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle untersuchten Endpunkte.

4.3.1.3.5.2.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität

Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreien Überleben (PFS) sind nur explorativ interpretierbar. So zeigte sich in der prädefinierten Interims-Analyse zum co-primären Endpunkt OS für den Zeitraum vom 21. Dezember 2012 bis zum Datenschnitt vom 12. November 2014 beim Hypothesentest kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und DTIC. Die Studie wurde daher nicht frühzeitig gestoppt. Ein positives Ergebnis ist zudem auch wegen des Verzerrungspotenzials nicht erwartet worden. PFS wird in der Testhierarchie erst nach positivem OS getestet. Da die Analysen jedoch der EMA vertraulich zur Verfügung gestellt wurden und im EPAR veröffentlicht werden, werden die Subgruppenanalysen für die Endpunkte Mortalität und PFS hier der Vollständigkeit halber dargestellt.

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

Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität aus CA209-037 (A3*)

Mortalität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	272	121 (44,5)	15,47 (12,39; N.A.)	56	28 (50,0)	11,76 (6,57; N.A.)	0,79 (0,53; 1,20) 0,2692	
PD-L1 Status								0,5952
positiv	134	42 (31,3)	N.A. (15,21; N.A.)	27	10 (37,0)	15,61 (6,44; N.A.)	0,69 (0,35; 1,38) 0,2898	
negativ / nicht quantifizierbar	138	79 (57,2)	11,14 (7,69; 15,21)	29	18 (62,1)	9,63 (5,32; 12,12)	0,89 (0,53; 1,49) 0,6577	
BRAF Status (laut IVRS)								0,3308
BRAF-Mutation positiv	60	34 (56,7)	10,27 (6,34; N.A.)	15	8 (53,3)	9,63 (5,22; N.A.)	1,12 (0,52; 2,42) 0,7718	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	212	87 (41,0)	16,43 (13,44; N.A.)	41	20 (48,8)	11,76 (5,42; N.A.)	0,71 (0,44; 1,16) 0,1737	
BRAF Status (laut CRF)								0,3039
BRAF-Mutation positiv	59	34 (57,6)	9,07 (6,34; N.A.)	15	8 (53,3)	9,63 (5,22; N.A.)	1,15 (0,53; 2,48) 0,7306	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	213	87 (40,8)	16,43 (13,44; N.A.)	41	20 (48,8)	11,76 (5,42; N.A.)	0,71 (0,44; 1,16) 0,1674	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor (laut IVRS)								0,3384
ja	99	24 (24,2)	N.A. (16,62; N.A.)	21	4 (19,0)	N.A. (11,76; N.A.)	1,17 (0,40; 3,37) 0,7696	

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

Mortalität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
nein	173	97 (56,1)	11,14 (8,11; 13,44)	35	24 (68,6)	6,51 (4,01; 12,12)	0,69 (0,44; 1,09) 0,1064	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor (laut CRF)								0,0511*
ja	94	25 (26,6)	N.A. (16,43; N.A.)	20	2 (10,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,67 (0,63; 11,29) 0,1636	
nein	178	96 (53,9)	12,09 (8,54; 15,21)	36	26 (72,2)	6,44 (4,50; 9,86)	0,61 (0,40; 0,95) 0,0265	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,3863
M0 / M1a / M1b	69	21 (30,4)	N.A. (16,43; N.A.)	11	2 (18,2)	N.A. (4,50; N.A.)	1,45 (0,34; 6,24) 0,6124	
M1c	203	100 (49,3)	12,88 (10,87; N.A.)	45	26 (57,8)	9,63 (5,42; N.A.)	0,77 (0,50; 1,18) 0,2246	
Altersgruppe I								0,2075
< 65 Jahre	177	86 (48,6)	13,44 (11,24; N.A.)	32	14 (43,8)	15,61 (5,91; N.A.)	0,97 (0,55; 1,70) 0,9033	
≥ 65 Jahre	95	35 (36,8)	N.A. (16,43; N.A.)	24	14 (58,3)	10,81 (4,67; N.A.)	0,58 (0,31; 1,07) 0,0779	
Altersgruppe II								0,2469
< 65 Jahre	177	86 (48,6)	13,44 (11,24; N.A.)	32	14 (43,8)	15,61 (5,91; N.A.)	0,97 (0,55; 1,70) 0,9033	
≥ 65 - < 75 Jahre	55	23 (41,8)	N.A. (9,49; N.A.)	16	10 (62,5)	9,89 (4,01; N.A.)	0,63 (0,30; 1,32) 0,2166	

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

Mortalität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
≥ 75 Jahre	40	12 (30,0)	N.A. (11,89; N.A.)	8	4 (50,0)	N.A. (1,31; N.A.)	0,51 (0,16; 1,58) 0,2330	
Geschlecht								0,6770
männlich	176	72 (40,9)	N.A. (12,42; N.A.)	32	17 (53,1)	11,76 (6,57; N.A.)	0,76 (0,45; 1,29) 0,3032	
weiblich	96	49 (51,0)	15,21 (9,76; N.A.)	24	11 (45,8)	15,61 (5,22; N.A.)	0,89 (0,46; 1,71) 0,7272	
Rasse I								N.A.
weiß	269	120 (44,6)	15,47 (12,39; N.A.)	56	28 (50,0)	11,76 (6,57; N.A.)	0,80 (0,53; 1,21) 0,2891	
afroamerikanisch	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	2	1 (50,0)	N.A. (12,39; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Rasse II								N.A.
weiß	269	120 (44,6)	15,47 (12,39; N.A.)	56	28 (50,0)	11,76 (6,57; N.A.)	0,80 (0,53; 1,21) 0,2891	
andere	3	1 (33,3)	N.A. (12,39; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region I								0,3730
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	166	80 (48,2)	13,44 (11,47; 16,62)	26	13 (50,0)	12,12 (6,44; N.A.)	0,92 (0,51; 1,66) 0,7848	
USA	106	41 (38,7)	N.A. (12,35; N.A.)	30	15 (50,0)	10,81 (5,32; N.A.)	0,66 (0,37; 1,20) 0,1727	

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

Mortalität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
Region II								0,5008
West-Europa	148	68 (45,9)	15,21 (12,06; N.A.)	23	12 (52,2)	12,12 (5,91; N.A.)	0,84 (0,46; 1,56) 0,5809	
Kanada	15	10 (66,7)	11,24 (6,11; 12,42)	3	1 (33,3)	N.A. (11,76; N.A.)	2,58 (0,32; 21,09) 0,3596	
Rest der Welt	3	2 (66,7)	7,39 (1,25; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
USA	106	41 (38,7)	N.A. (12,35; N.A.)	30	15 (50,0)	10,81 (5,32; N.A.)	0,66 (0,37; 1,20) 0,1727	
ECOG Performance Status								0,0498**
0	162	57 (35,2)	N.A. (15,21; N.A.)	31	7 (22,6)	N.A. (12,12; N.A.)	1,46 (0,67; 3,21) 0,3393	
1	110	64 (58,2)	9,17 (6,34; 15,47)	25	21 (84,0)	5,42 (3,84; 9,63)	0,62 (0,37; 1,01) 0,0539	
Hirnmetastasen								0,6061
ja	55	35 (63,6)	8,74 (6,18; 12,09)	9	5 (55,6)	8,54 (2,00; 11,76)	0,86 (0,33; 2,22) 0,7546	
nein	217	86 (39,6)	N.A. (15,21; N.A.)	47	23 (48,9)	12,12 (7,00; N.A.)	0,72 (0,46; 1,15) 0,1650	
Raucher								0,7064
ja	110	47 (42,7)	15,47 (12,09; N.A.)	26	14 (53,8)	9,63 (6,44; N.A.)	0,62 (0,34; 1,14) 0,1195	
nein	148	68 (45,9)	16,62 (10,09; N.A.)	26	14 (53,8)	11,76 (4,67; N.A.)	0,77 (0,44; 1,38) 0,3826	

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

Mortalität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
Serumspiegel der LDH I								0,8653
≤ ULN	131	39 (29,8)	N.A. (16,43; N.A.)	29	9 (31,0)	N.A. (11,76; N.A.)	0,81 (0,39; 1,68) 0,5745	
> ULN	140	81 (57,9)	9,76 (7,39; 12,88)	25	18 (72,0)	7,00 (5,22; 11,76)	0,77 (0,46; 1,28) 0,3108	
Serumspiegel der LDH II								0,1374*
≤ 2 * ULN	225	89 (39,6)	16,62 (15,21; N.A.)	41	15 (36,6)	15,61 (11,76; N.A.)	1,05 (0,61; 1,81) 0,8677	
> 2 * ULN	46	31 (67,4)	5,90 (2,99; 10,87)	13	12 (92,3)	5,32 (2,69; 7,00)	0,64 (0,33; 1,27) 0,1991	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								N.A.
III	11	5 (45,5)	N.A. (3,35; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
IV	261	116 (44,4)	15,47 (12,39; N.A.)	56	28 (50,0)	11,76 (6,57; N.A.)	0,79 (0,52; 1,19) 0,2609	

Mortalität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, CRF = Case Report Form; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Für die Subgruppenanalyse nach Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor (laut CRF) und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion. Für die Subgruppe kein Ansprechen auf eine vorherige CTLA-4-Inhibitor-Therapie zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab. Für die Subgruppenanalyse nach ECOG Performance Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion. Abhängig vom Performance Status gab es jedoch keine statistisch signifikanten Ergebnisse zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab.

Für alle anderen Subgruppen mit Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

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

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

Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen für Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-037 (Fragestellung A3*)

Progressionsfreies Überleben (PFS) Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	272	187 (68,8)	3,42 (2,43; 4,90)	56	40 (71,4)	2,17 (2,04; 3,45)	0,54 (0,38; 0,76) 0,0003	
PD-L1 Status								0,0778*
Positiv	134	81 (60,4)	6,51 (4,70; 9,76)	27	20 (74,1)	2,60 (2,00; 4,21)	0,35 (0,21; 0,58) < 0,0001	
negativ / nicht quantifizierbar	138	106 (76,8)	2,27 (2,10; 2,92)	29	20 (69,0)	2,14 (2,04; 2,69)	0,77 (0,48; 1,25) 0,2975	
BRAF Status lt. IVRS								0,3946
BRAF-Mutation positive	60	45 (75,0)	2,17 (2,00; 3,25)	15	11 (73,3)	2,14 (1,22; 6,08)	0,73 (0,38; 1,42) 0,3543	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	212	142 (67,0)	4,67 (3,25; 6,24)	41	29 (70,7)	2,23 (2,04; 3,65)	0,49 (0,32; 0,73) 0,0004	
BRAF Status lt. CRF								0,4144
BRAF-Mutation positiv	59	44 (74,6)	2,25 (2,00; 3,25)	15	11 (73,3)	2,14 (1,22; 6,08)	0,73 (0,37; 1,42) 0,3503	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	213	143 (67,1)	4,60 (3,12; 6,21)	41	29 (70,7)	2,23 (2,04; 3,65)	0,49 (0,33; 0,74) 0,0005	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. IVRS								0,9579
ja	99	55 (55,6)	7,85 (6,01; 14,55)	21	13 (61,9)	3,75 (2,10; 7,66)	0,46 (0,25; 0,86) 0,0123	

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

Progressionsfreies Überleben (PFS) Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
nein	173	132 (76,3)	2,33 (2,17; 3,25)	35	27 (77,1)	2,14 (1,87; 2,23)	0,55 (0,36; 0,84) 0,0047	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor lt. CRF								0,9528
ja	94	50 (53,2)	7,85 (6,01; 14,55)	20	12 (60,0)	3,75 (2,10; 7,46)	0,46 (0,24; 0,87) 0,0144	
nein	178	137 (77,0)	2,33 (2,17; 3,25)	36	28 (77,8)	2,10 (1,87; 2,23)	0,55 (0,36; 0,83) 0,0038	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,7460
M0 / M1a / M1b	69	42 (60,9)	6,51 (3,38; 11,73)	11	7 (63,6)	2,14 (1,31; 9,26)	0,46 (0,20; 1,04) 0,0565	
M1c	203	145 (71,4)	2,92 (2,27; 3,71)	45	33 (73,3)	2,17 (2,04; 3,65)	0,57 (0,39; 0,84) 0,0038	
Altersgruppe I								0,1060*
< 65 Jahre	177	127 (71,8)	2,43 (2,17; 3,58)	32	23 (71,9)	2,23 (2,00; 3,71)	0,67 (0,43; 1,04) 0,0738	
≥ 65 Jahre	95	60 (63,2)	6,01 (3,42; 8,67)	24	17 (70,8)	2,14 (1,41; 3,84)	0,35 (0,20; 0,62) 0,0002	
Altersgruppe II								0,1514*
< 65 Jahre	177	127 (71,8)	2,43 (2,17; 3,58)	32	23 (71,9)	2,23 (2,00; 3,71)	0,67 (0,43; 1,04) 0,0738	
≥ 65 - < 75 Jahre	55	38 (69,1)	3,42 (2,14; 7,62)	16	13 (81,3)	2,14 (1,31; 2,60)	0,43 (0,22; 0,83) 0,0102	
≥ 75 Jahre	40	22 (55,0)	8,67 (4,90; 19,42)	8	4 (50,0)	4,73 (1,28; 7,66)	0,33 (0,11; 1,01)	

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

Progressionsfreies Überleben (PFS) Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
							0,0410	
Geschlecht								0,5833
männlich	176	119 (67,6)	3,35 (2,37; 5,91)	32	24 (75,0)	2,14 (2,00; 3,45)	0,51 (0,33; 0,80) 0,0029	
weiblich	96	68 (70,8)	3,52 (2,27; 6,14)	24	16 (66,7)	2,60 (1,41; 4,21)	0,60 (0,34; 1,04) 0,0642	
Rasse I								N.A.
weiß	269	186 (69,1)	3,38 (2,40; 4,90)	56	40 (71,4)	2,17 (2,04; 3,45)	0,54 (0,38; 0,76) 0,0004	
afroamerikanisch	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	2	1 (50,0)	N.A. (2,17; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Rasse II								N.A.
weiß	269	186 (69,1)	3,38 (2,40; 4,90)	56	40 (71,4)	2,17 (2,04; 3,45)	0,54 (0,38; 0,76) 0,0004	
andere	3	1 (33,3)	N.A. (2,17; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region I								0,0287**
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	166	125 (75,3)	2,37 (2,17; 3,25)	26	20 (76,9)	2,60 (1,87; 4,21)	0,73 (0,46; 1,18) 0,1906	
USA	106	62 (58,5)	6,54 (4,67; 9,76)	30	20 (66,7)	2,10 (2,00; 2,60)	0,34 (0,20; 0,58) < 0,0001	

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

Progressionsfreies Überleben (PFS) Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
Region II								0,0451**
West-Europa	148	111 (75,0)	2,43 (2,17; 3,42)	23	19 (82,6)	2,64 (1,45; 4,60)	0,71 (0,44; 1,16) 0,1617	
Kanada	15	11 (73,3)	2,14 (1,97; 7,85)	3	1 (33,3)	2,14 (N.A.; N.A.)	1,12 (0,13; 9,52) 0,8445	
Rest der Welt	3	3 (100,0)	1,41 (0,56; 6,14)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
USA	106	62 (58,5)	6,54 (4,67; 9,76)	30	20 (66,7)	2,10 (2,00; 2,60)	0,34 (0,20; 0,58) < 0,0001	
ECOG Performance Status								0,8311
0	162	111 (68,5)	4,60 (2,86; 6,51)	31	20 (64,5)	2,60 (2,00; 4,73)	0,54 (0,33; 0,87) 0,0100	
1	110	76 (69,1)	2,43 (2,07; 3,71)	25	20 (80,0)	2,14 (2,00; 2,69)	0,59 (0,36; 0,99) 0,0437	
Hirnmetastasen								0,8680
ja	55	42 (76,4)	2,14 (1,84; 3,52)	9	8 (88,9)	2,07 (0,13; 3,75)	0,59 (0,28; 1,29) 0,1790	
nein	217	145 (66,8)	4,60 (2,92; 6,24)	47	32 (68,1)	2,17 (2,10; 3,65)	0,51 (0,35; 0,75) 0,0006	
Raucher								0,8316
ja	110	73 (66,4)	3,42 (2,33; 6,05)	26	19 (73,1)	2,17 (2,04; 3,45)	0,55 (0,33; 0,92) 0,0203	
nein	148	106 (71,6)	3,35 (2,27; 4,90)	26	18 (69,2)	2,14 (1,41; 3,71)	0,49 (0,30; 0,82) 0,0055	

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

Progressionsfreies Überleben (PFS) Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
Serumspiegel der LDH I								0,3382
≤ ULN	131	85 (64,9)	6,14 (3,58; 7,85)	29	21 (72,4)	2,14 (2,04; 3,75)	0,42 (0,26; 0,68) 0,0003	
> ULN	140	101 (72,1)	2,33 (2,14; 3,25)	25	19 (76,0)	2,17 (2,00; 3,65)	0,66 (0,40; 1,09) 0,0994	
Serumspiegel der LDH II								0,2262
≤ 2 * ULN	225	151 (67,1)	4,37 (3,12; 6,05)	41	30 (73,2)	2,14 (2,04; 3,75)	0,48 (0,33; 0,72) 0,0003	
> 2 * ULN	46	35 (76,1)	2,04 (1,41; 3,42)	13	10 (76,9)	2,17 (1,41; 3,65)	0,86 (0,42; 1,78) 0,6966	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								N.A.
III	11	9 (81,8)	2,23 (2,10; 10,48)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
IV	261	178 (68,2)	3,45 (2,43; 5,06)	56	40 (71,4)	2,17 (2,04; 3,45)	0,53 (0,37; 0,75) 0,0003	
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, CRF = Case Report Form; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PFS = Progressionsfreies Überleben; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen ≥ 0,05 und < 0,20 werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte < 0,05 mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt PFS

Für die Subgruppenanalysen nach Region I sowie Region II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Bei den Subgruppen mit Beleg für eine Interaktion lag eine quantitative Interaktion vor. Die Ergebnisse sind konsistent zum Ergebnis für die Gesamtpopulation. Teilweise waren aufgrund der kleineren Patientenzahlen in den einzelnen Ausprägungen der Subgruppe die Konfidenzintervalle erwartungsgemäß etwas breiter, dies trifft insbesondere auf die Regionen Kanada und Rest der Welt zu, es liegen aber homogene Ergebnisse vor mit Ausnahme von Kanada.

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1 Status, Altersgruppe I sowie Altersgruppe II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Bei den 3 Subgruppen mit Hinweis auf eine Interaktion lagen ausschließlich quantitative Interaktionen vor. Die Ergebnisse sind konsistent zum Ergebnis für die Gesamtpopulation. Teilweise waren aufgrund der kleineren Patientenzahlen in den einzelnen Ausprägungen der Subgruppe die Konfidenzintervalle erwartungsgemäß etwas breiter, dies trifft insbesondere auf die Altersgruppe ≥ 75 Jahre zu, es liegen aber homogene Ergebnisse vor.

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

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

Tabelle 4-158: Subgruppenanalysen für Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	30,2 (25,3)	0,5 (1,8)	36	34,3 (21,3)	10,5 (3,5)	-10,0 (-18,1; -1,9) 0,015	-0,4 (-0,7; -0,0)	
PD-L1 Status									0,500
positiv	110	29,0 (25,8)	0,2 (1,9)	16	33,3 (20,7)	11,8 (4,2)	-11,6 (-20,9; -2,3) 0,015	-0,6 (-1,1; -0,1)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	31,6 (24,9)	0,8 (2,1)	20	35,0 (22,3)	9,0 (4,3)	-8,2 (-17,8; 1,4) 0,093	-0,4 (-0,9; 0,1)	
BRAF Status									0,002**
BRAF-Mutation positiv	45	34,8 (27,1)	-3,7 (2,4)	11	31,3 (22,7)	17,0 (4,7)	-20,7 (-31,3; - 10,1) <0,001	-1,3 (-2,0; -0,6)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	29,0 (24,8)	3,8 (1,8)	25	35,6 (21,0)	7,9 (3,9)	-4,0 (-12,9; 4,9) 0,375	-0,2 (-0,6; 0,2)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,045**
ja	87	29,2 (25,4)	-2,0 (2,0)	11	26,3 (14,3)	2,0 (4,6)	-4,0 (-13,9; 6,0) 0,432	-0,2 (-0,8; 0,4)	
nein	129	30,9 (25,3)	2,7 (1,9)	25	37,8 (23,1)	17,2 (4,1)	-14,6 (-23,8; -5,4) 0,002	-0,7 (-1,1; -0,2)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,302
M0 / M1a / M1b	56	27,4 (23,7)	2,4 (2,4)	10	23,3 (23,7)	8,5 (5,1)	-6,1 (-17,0; 4,8) 0,274	-0,3 (-1,0; 0,3)	
M1c	160	31,2 (25,8)	-0,1 (1,9)	26	38,5 (19,2)	11,7 (3,9)	-11,9 (-20,7; -3,0) 0,009	-0,5 (-0,9; -0,1)	

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

EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Altersgruppe I									0,844
< 65 Jahre	146	30,4 (25,7)	0,2 (1,8)	18	27,8 (21,6)	9,5 (4,3)	-9,3 (-18,7; 0,1) 0,052	-0,4 (-0,9; 0,1)	
≥ 65 Jahre	70	30,0 (24,5)	1,2 (2,3)	18	40,7 (19,4)	11,5 (4,2)	-10,3 (-19,9; -0,7) 0,036	-0,5 (-1,1; -0,0)	
Altersgruppe II									0,965
< 65 Jahre	146	30,4 (25,7)	0,1 (1,8)	18	27,8 (21,6)	9,4 (4,3)	-9,3 (-18,7; 0,1) 0,052	-0,4 (-0,9; 0,1)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	28,9 (25,5)	-0,8 (2,6)	12	41,7 (21,8)	10,0 (4,9)	-10,8 (-21,8; 0,3) 0,056	-0,6 (-1,3; 0,0)	
≥ 75 Jahre	30	31,5 (23,5)	3,7 (2,8)	6	38,9 (15,3)	14,0 (6,0)	-10,2 (-23,6; 3,1) 0,133	-0,7 (-1,5; 0,2)	
Geschlecht									0,265
männlich	140	30,4 (24,9)	-2,2 (1,9)	25	40,0 (21,5)	10,5 (4,2)	-12,7 (-22,1; -3,4) 0,008	-0,6 (-1,0; -0,1)	
weiblich	76	30,0 (26,2)	3,4 (2,1)	11	21,2 (14,4)	10,0 (4,5)	-6,7 (-16,6; 3,2) 0,186	-0,4 (-1,0; 0,3)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	30,5 (25,4)	0,5 (1,8)	36	34,3 (21,3)	10,5 (3,5)	-10,0 (-18,1; -1,9) 0,015	-0,4 (-0,7; -0,0)	
afroamerikanisch	1	22,2 (N.A.)	11,1 (15,9)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	11,1 (0,0)	-3,5 (9,1)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.

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

EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
weiß	213	30,5 (25,4)	0,5 (1,8)	36	34,3 (21,3)	10,5 (3,5)	-10,0 (-18,1; -1,9) 0,015	-0,4 (-0,7; -0,0)	
andere	3	14,8 (6,4)	0,1 (8,0)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,008**
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	29,7 (26,6)	2,4 (1,9)	15	33,3 (21,8)	18,0 (4,0)	-15,6 (-24,6; -6,6) <0,001	-0,7 (-1,3; -0,2)	
USA	84	31,1 (23,3)	-1,1 (2,0)	21	34,9 (21,5)	1,1 (4,4)	-2,2 (-12,1; 7,6) 0,658	-0,1 (-0,6; 0,4)	
Region II									0,004**
West-Europa	115	28,8 (25,9)	2,4 (2,0)	13	34,2 (23,3)	19,6 (4,1)	-17,2 (-26,4; -8,1) <0,001	-0,8 (-1,4; -0,2)	
Kanada	15	36,3 (30,7)	3,5 (4,1)	2	27,8 (7,9)	-3,4 (11,5)	6,9 (-17,4; 31,3) 0,576	0,4 (-1,0; 1,8)	
Rest der Welt	2	33,3 (47,1)	10,3 (8,9)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	31,1 (23,3)	-0,9 (2,0)	21	34,9 (21,5)	0,7 (4,4)	-1,6 (-11,4; 8,3) 0,756	-0,1 (-0,6; 0,4)	
ECOG Performance Status									0,118*
0	142	25,6 (24,8)	-0,5 (1,9)	17	24,8 (19,1)	6,3 (4,0)	-6,8 (-15,8; 2,2) 0,138	-0,3 (-0,8; 0,2)	
1	74	39,2 (24,1)	1,3 (2,1)	19	42,7 (20,0)	16,2 (4,6)	-14,8 (-24,9; -4,8) 0,004	-0,8 (-1,3; -0,3)	
Hirnmetastasen									0,285

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

EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
ja	38	36,0 (25,2)	3,0 (2,5)	5	40,0 (20,2)	6,3 (6,8)	-3,4 (-18,0; 11,2) 0,651	-0,2 (-1,1; 0,7)	
nein	178	29,0 (25,2)	-1,5 (1,7)	31	33,3 (21,7)	9,6 (3,5)	-11,1 (-19,3; -2,8) 0,009	-0,5 (-0,9; -0,1)	
Raucher									0,895
ja	95	29,8 (22,9)	1,2 (2,1)	19	39,2 (24,1)	13,2 (4,1)	-12,0 (-21,3; -2,7) 0,011	-0,6 (-1,1; -0,1)	
nein	114	31,8 (27,2)	0,7 (1,9)	14	31,7 (13,7)	11,5 (5,1)	-10,7 (-21,7; 0,2) 0,055	-0,5 (-1,1; 0,0)	
unbekannt	7	11,1 (17,0)	-7,7 (4,6)	3	14,8 (25,7)	0,1 (7,5)	-7,9 (-25,1; 9,4) 0,370	-0,6 (-1,8; 0,7)	
Serumspiegel der LDH I									0,650
≤ ULN	109	28,4 (22,7)	0,2 (1,9)	20	28,3 (17,8)	9,2 (4,1)	-9,0 (-18,0; 0,1) 0,051	-0,4 (-0,9; 0,0)	
> ULN	107	32,1 (27,7)	0,8 (2,1)	16	41,7 (23,5)	12,1 (4,5)	-11,3 (-21,4; -1,3) 0,027	-0,5 (-1,1; -0,0)	
Serumspiegel der LDH II									0,327
≤ 2 * ULN	184	29,1 (24,0)	1,3 (1,8)	28	30,2 (18,9)	10,3 (3,7)	-9,0 (-17,4; -0,6) 0,036	-0,4 (-0,8; 0,0)	
> 2 * ULN	32	36,8 (31,4)	-4,5 (2,8)	8	48,6 (24,4)	10,6 (5,7)	-15,1 (-27,8; -2,4) 0,019	-0,9 (-1,7; -0,1)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,534
III	10	24,4 (19,5)	3,3 (4,5)	1	66,7 (N.A.)	23,4 (16,2)	-20,2 (-53,0; 12,7) 0,228	-1,3 (-3,3; 0,7)	

EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IV	206	30,5 (25,6)	0,5 (1,8)	35	33,3 (20,9)	10,3 (3,5)	-9,9 (-18,0; -1,8) 0,017	-0,4 (-0,8; -0,0)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt.
Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach BRAF Status, Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region I und Region II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG Performance Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppen BRAF-Mutation und ECOG-Status 1 zeigte sich ein statistisch signifikantes und nach Hedges' g klinisch relevantes Ergebnis (obere 95 %-KI-Grenze < -0,2) zu Gunsten von Nivolumab. Für die Subgruppen kein Ansprechen auf eine vorherige CTLA-4-Inhibitor-Therapie, Region = West-Europa + Kanada + Rest der Welt, Region = West-Europa zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse, diese waren jedoch nach Hedges' g nicht als klinisch relevant anzusehen. Alle anderen dieser Subgruppen zeigten keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

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

Tabelle 4-159: Subgruppenanalysen für Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	6,7 (14,5)	-0,8 (1,1)	36	8,8 (16,2)	4,5 (2,2)	-5,3 (-10,7; 0,0) 0,052	-0,3 (-0,7; 0,0)	
PD-L1 Status									0,584
positiv	110	5,2 (10,5)	-1,3 (1,2)	16	4,2 (9,6)	3,2 (2,5)	-4,6 (-10,5; 1,4) 0,132	-0,4 (-0,9; 0,2)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	8,3 (17,6)	-0,3 (1,3)	20	12,5 (19,4)	5,9 (2,7)	-6,2 (-12,4; 0,0) 0,051	-0,5 (-1,0; 0,0)	
BRAF Status									0,247
BRAF-Mutation positiv	45	8,9 (15,7)	-1,7 (1,5)	11	6,1 (11,2)	5,9 (2,8)	-7,6 (-14,2; -1,0) 0,024	-0,8 (-1,4; -0,1)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	6,1 (14,1)	-0,1 (1,1)	25	10,0 (18,0)	3,8 (2,5)	-3,8 (-9,7; 2,0) 0,200	-0,3 (-0,7; 0,2)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,047**
ja	87	4,4 (10,3)	-0,7 (1,3)	11	9,1 (17,3)	1,5 (2,7)	-2,1 (-8,3; 4,0) 0,496	-0,2 (-0,8; 0,4)	
nein	129	8,3 (16,6)	-1,3 (1,2)	25	8,7 (16,0)	6,9 (2,5)	-8,2 (-14,3; -2,2) 0,008	-0,6 (-1,0; -0,2)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,317
M0 / M1a / M1b	56	4,2 (10,2)	-1,5 (1,4)	10	5,0 (8,1)	6,0 (3,1)	-7,4 (-14,2; -0,7) 0,031	-0,7 (-1,4; -0,0)	
M1c	160	7,6 (15,6)	-0,5 (1,2)	26	10,3 (18,3)	3,6 (2,4)	-4,2 (-10,0; 1,7) 0,161	-0,3 (-0,7; 0,1)	
Altersgruppe I									0,649

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

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	7,9 (15,6)	-0,4 (1,2)	18	11,1 (20,6)	4,6 (2,6)	-4,9 (-10,9; 1,0) 0,106	-0,4 (-0,8; 0,1)	
≥ 65 Jahre	70	4,3 (11,6)	-2,1 (1,4)	18	6,5 (10,1)	4,2 (2,6)	-6,3 (-12,5; -0,1) 0,047	-0,5 (-1,1; -0,0)	
Altersgruppe II									0,877
< 65 Jahre	146	7,9 (15,6)	-0,4 (1,2)	18	11,1 (20,6)	4,5 (2,6)	-4,9 (-10,9; 1,1) 0,109	-0,4 (-0,8; 0,1)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	6,2 (14,5)	-3,1 (1,6)	12	8,3 (11,2)	3,4 (3,0)	-6,5 (-13,5; 0,6) 0,072	-0,6 (-1,3; 0,0)	
≥ 75 Jahre	30	1,7 (5,1)	-0,9 (1,6)	6	2,8 (6,8)	5,5 (3,6)	-6,4 (-14,5; 1,8) 0,126	-0,7 (-1,6; 0,2)	
Geschlecht									0,730
männlich	140	4,6 (9,8)	-1,1 (1,2)	25	12,0 (18,3)	3,6 (2,7)	-4,7 (-11,0; 1,5) 0,139	-0,3 (-0,8; 0,1)	
weiblich	76	10,5 (20,0)	-0,5 (1,3)	11	1,5 (5,0)	5,3 (2,6)	-5,8 (-12,0; 0,3) 0,062	-0,5 (-1,1; 0,1)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	6,7 (14,5)	-0,8 (1,1)	36	8,8 (16,2)	4,5 (2,2)	-5,3 (-10,6; 0,1) 0,052	-0,3 (-0,7; 0,0)	
afroamerikanisch	1	16,7 (N.A.)	12,0 (9,8)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	0,0 (0,0)	-0,6 (4,9)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	6,7 (14,5)	-0,8 (1,1)	36	8,8 (16,2)	4,5 (2,2)	-5,3 (-10,7; 0,0) 0,052	-0,3 (-0,7; 0,0)	

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

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
andere	3	5,6 (9,6)	1,9 (4,5)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,008**
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	7,4 (15,9)	-0,7 (1,2)	15	8,9 (10,7)	7,6 (2,4)	-8,3 (-14,0; -2,5) 0,005	-0,6 (-1,1; -0,1)	
USA	84	5,6 (11,9)	-0,7 (1,3)	21	8,7 (19,5)	-0,4 (2,8)	-0,3 (-6,8; 6,1) 0,920	-0,0 (-0,5; 0,4)	
Region II									0,002**
West-Europa	115	6,2 (14,9)	-0,6 (1,2)	13	9,0 (11,0)	8,5 (2,5)	-9,1 (-14,9; -3,4) 0,002	-0,7 (-1,3; -0,1)	
Kanada	15	15,6 (20,4)	0,6 (2,5)	2	8,3 (11,8)	-7,7 (7,2)	8,3 (-7,0; 23,5) 0,287	0,8 (-0,6; 2,2)	
Rest der Welt	2	16,7 (23,6)	1,6 (5,1)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	5,6 (11,9)	-0,5 (1,3)	21	8,7 (19,5)	-0,9 (2,8)	0,4 (-6,1; 6,8) 0,915	0,0 (-0,4; 0,5)	
ECOG Performance Status									0,008**
0	142	4,6 (11,4)	-1,6 (1,2)	17	3,9 (9,4)	0,9 (2,4)	-2,5 (-8,2; 3,2) 0,385	-0,2 (-0,7; 0,3)	
1	74	10,8 (18,4)	-0,4 (1,3)	19	13,2 (19,7)	10,1 (2,8)	-10,5 (-17,1; -4,0) 0,002	-0,9 (-1,4; -0,4)	
Hirnmetastasen									0,442
ja	38	7,9 (15,9)	-1,8 (1,5)	5	0,0 (0,0)	6,3 (4,1)	-8,1 (-17,1; 0,8) 0,076	-0,8 (-1,8; 0,1)	

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

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
nein	178	6,5 (14,2)	-0,1 (1,1)	31	10,2 (17,0)	4,8 (2,2)	-4,8 (-10,3; 0,6) 0,083	-0,3 (-0,7; 0,0)	
Raucher									0,306
ja	95	5,4 (12,5)	-1,3 (1,3)	19	10,5 (15,9)	6,4 (2,5)	-7,7 (-13,7; -1,6) 0,013	-0,6 (-1,1; -0,1)	
nein	114	8,0 (16,2)	-0,7 (1,2)	14	8,3 (18,2)	5,6 (3,2)	-6,3 (-13,4; 0,8) 0,083	-0,5 (-1,0; 0,1)	
unbekannt	7	2,4 (6,3)	-2,6 (2,6)	3	0,0 (0,0)	-3,0 (4,3)	0,4 (-9,5; 10,4) 0,931	0,1 (-1,2; 1,3)	
Serumspiegel der LDH I									0,022**
≤ ULN	109	4,1 (10,7)	-1,5 (1,2)	20	6,7 (13,7)	6,5 (2,5)	-8,0 (-13,8; -2,2) 0,007	-0,6 (-1,1; -0,2)	
> ULN	107	9,3 (17,2)	0,3 (1,3)	16	11,5 (19,0)	1,5 (2,7)	-1,2 (-7,6; 5,2) 0,713	-0,1 (-0,6; 0,4)	
Serumspiegel der LDH II									0,025**
≤ 2 * ULN	184	5,8 (12,2)	-0,8 (1,2)	28	5,4 (12,0)	6,1 (2,3)	-6,9 (-12,4; -1,4) 0,014	-0,4 (-0,8; -0,1)	
> 2 * ULN	32	12,0 (23,3)	-0,5 (1,7)	8	20,8 (23,1)	-1,9 (3,5)	1,4 (-6,6; 9,3) 0,738	0,1 (-0,6; 0,9)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,054*
III	10	1,7 (5,3)	0,8 (2,6)	1	16,7 (N.A.)	25,3 (9,9)	-24,5 (-44,7; -4,3) 0,017	-2,8 (-5,0; -0,6)	
IV	206	7,0 (14,7)	-0,9 (1,1)	35	8,6 (16,4)	4,2 (2,2)	-5,1 (-10,4; 0,2) 0,062	-0,3 (-0,7; 0,0)	

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region I, Region II, ECOG Performance Status, Serumspiegel der LDH I und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppen ECOG-Status 1 und AJCC-Stadium III zeigte sich ein statistisch signifikantes und nach Hedges' g klinisch relevantes Ergebnis (obere 95 %-KI-Grenze < -0.2) zu Gunsten von Nivolumab. Für die anderen Subgruppen zeigten sich zwar teilweise statistisch signifikante Ergebnisse, diese waren jedoch nach Hedges' g nicht als klinisch relevant anzusehen.

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

Tabelle 4-160: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	23,5 (27,1)	-2,4 (2,1)	36	30,6 (28,9)	4,3 (4,2)	-6,8 (-16,1; 2,6) 0,158	-0,2 (-0,6; 0,1)	
PD-L1 Status									0,972
positiv	110	20,8 (26,7)	-3,7 (2,2)	16	29,2 (31,3)	3,2 (5,0)	-6,9 (-17,9; 4,2) 0,222	-0,3 (-0,8; 0,2)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	26,4 (27,4)	-1,2 (2,4)	20	31,7 (27,5)	5,5 (5,1)	-6,7 (-17,9; 4,6) 0,248	-0,3 (-0,7; 0,2)	
BRAF Status									0,046**
BRAF-Mutation positiv	45	29,3 (29,5)	-6,1 (2,9)	11	18,2 (22,9)	9,5 (5,7)	-15,6 (-28,4; -2,8) 0,017	-0,8 (-1,5; -0,1)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	22,0 (26,4)	0,4 (2,0)	25	36,0 (29,9)	2,3 (4,7)	-1,9 (-12,4; 8,6) 0,723	-0,1 (-0,5; 0,3)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,024**
ja	87	23,0 (25,3)	-3,9 (2,4)	11	16,7 (21,1)	-5,6 (5,5)	1,7 (-10,2; 13,6) 0,777	0,1 (-0,5; 0,7)	
nein	129	23,9 (28,4)	-1,2 (2,3)	25	36,7 (30,0)	11,7 (4,8)	-12,9 (-23,7; -2,1) 0,019	-0,5 (-0,9; -0,1)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,513
M0 / M1a / M1b	56	21,4 (28,9)	-0,7 (2,9)	10	23,3 (27,4)	2,9 (6,2)	-3,7 (-16,7; 9,4) 0,582	-0,2 (-0,8; 0,5)	
M1c	160	24,3 (26,6)	-3,0 (2,1)	26	33,3 (29,4)	5,2 (4,6)	-8,2 (-18,6; 2,2) 0,123	-0,3 (-0,7; 0,1)	
Altersgruppe I									0,974

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

EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	25,7 (28,6)	-1,3 (2,2)	18	25,9 (28,1)	5,9 (5,1)	-7,2 (-18,3; 3,9) 0,204	-0,3 (-0,8; 0,2)	
≥ 65 Jahre	70	19,0 (23,4)	-4,4 (2,7)	18	35,2 (29,6)	2,5 (5,0)	-7,0 (-18,4; 4,4) 0,230	-0,3 (-0,8; 0,2)	
Altersgruppe II									0,192*
< 65 Jahre	146	25,7 (28,6)	-1,4 (2,1)	18	25,9 (28,1)	6,0 (5,1)	-7,3 (-18,3; 3,7) 0,192	-0,3 (-0,8; 0,2)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	22,1 (26,3)	-8,2 (3,1)	12	40,3 (31,3)	5,2 (5,9)	-13,4 (-26,5; -0,3) 0,045	-0,7 (-1,3; -0,0)	
≥ 75 Jahre	30	15,0 (18,7)	0,6 (3,3)	6	25,0 (25,3)	-2,6 (7,3)	3,2 (-12,8; 19,3) 0,693	0,2 (-0,7; 1,0)	
Geschlecht									0,221
männlich	140	22,9 (26,6)	-3,8 (2,2)	25	33,3 (31,5)	6,4 (5,0)	-10,3 (-21,2; 0,7) 0,066	-0,4 (-0,8; 0,0)	
weiblich	76	24,8 (28,2)	-0,8 (2,5)	11	24,2 (21,6)	1,4 (5,4)	-2,2 (-14,1; 9,6) 0,714	-0,1 (-0,7; 0,5)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	23,0 (26,5)	-2,4 (2,1)	36	30,6 (28,9)	4,5 (4,1)	-6,8 (-16,2; 2,6) 0,154	-0,2 (-0,6; 0,1)	
afroamerikanisch	1	100,0 (N.A.)	35,0 (19,5)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	41,7 (58,9)	-3,8 (10,9)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	23,0 (26,5)	-2,4 (2,1)	36	30,6 (28,9)	4,4 (4,2)	-6,8 (-16,2; 2,6) 0,154	-0,2 (-0,6; 0,1)	

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

EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
andere	3	61,1 (53,6)	5,2 (9,7)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,169*
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	23,4 (26,8)	0,6 (2,3)	15	24,4 (29,5)	11,1 (4,9)	-10,5 (-21,3; 0,3) 0,056	-0,4 (-0,9; 0,1)	
USA	84	23,8 (27,8)	-5,4 (2,4)	21	34,9 (28,3)	-3,5 (5,3)	-1,8 (-13,5; 9,8) 0,758	-0,1 (-0,6; 0,4)	
Region II									0,281
West-Europa	115	22,2 (25,1)	1,6 (2,3)	13	26,9 (30,8)	12,8 (5,0)	-11,2 (-22,2; -0,2) 0,046	-0,5 (-1,0; 0,1)	
Kanada	15	30,0 (37,4)	-4,3 (5,1)	2	8,3 (11,8)	-4,0 (14,2)	-0,3 (-30,1; 29,5) 0,983	-0,0 (-1,4; 1,4)	
Rest der Welt	2	41,7 (35,4)	-10,4 (11,2)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	23,8 (27,8)	-5,1 (2,4)	21	34,9 (28,3)	-3,9 (5,3)	-1,2 (-12,9; 10,5) 0,845	-0,1 (-0,5; 0,4)	
ECOG Performance Status									0,589
0	142	18,0 (22,7)	-4,6 (2,2)	17	20,6 (21,7)	0,8 (4,8)	-5,4 (-16,0; 5,3) 0,324	-0,2 (-0,7; 0,3)	
1	74	34,2 (31,6)	-0,4 (2,5)	19	39,5 (32,0)	8,4 (5,5)	-8,8 (-20,7; 3,1) 0,148	-0,4 (-0,9; 0,1)	
Hirnmetastasen									0,662
ja	38	23,2 (24,7)	-1,0 (3,0)	5	36,7 (41,5)	2,4 (8,3)	-3,4 (-21,1; 14,3) 0,706	-0,2 (-1,1; 0,7)	

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

EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
nein	178	23,6 (27,7)	-3,6 (1,9)	31	29,6 (27,1)	3,7 (4,2)	-7,3 (-17,0; 2,4) 0,140	-0,3 (-0,7; 0,1)	
Raucher									0,857
ja	95	21,9 (25,4)	-1,3 (2,5)	19	36,0 (33,5)	6,4 (4,9)	-7,8 (-18,8; 3,2) 0,166	-0,3 (-0,8; 0,2)	
nein	114	26,2 (28,7)	-2,7 (2,2)	14	28,6 (22,1)	6,0 (6,1)	-8,7 (-21,8; 4,3) 0,188	-0,4 (-0,9; 0,2)	
unbekannt	7	2,4 (6,3)	-7,5 (5,7)	3	5,6 (9,6)	-5,3 (9,3)	-2,1 (-23,4; 19,1) 0,844	-0,1 (-1,3; 1,1)	
Serumspiegel der LDH I									0,237
≤ ULN	109	20,6 (23,6)	-3,0 (2,3)	20	25,0 (23,3)	0,8 (4,8)	-3,8 (-14,4; 6,8) 0,484	-0,2 (-0,6; 0,3)	
> ULN	107	26,5 (30,2)	-2,1 (2,4)	16	37,5 (34,2)	9,1 (5,4)	-11,2 (-23,1; 0,7) 0,064	-0,5 (-1,0; 0,1)	
Serumspiegel der LDH II									0,187*
≤ 2 * ULN	184	22,2 (25,2)	-1,9 (2,1)	28	25,6 (25,9)	2,9 (4,4)	-4,8 (-14,7; 5,0) 0,334	-0,2 (-0,6; 0,2)	
> 2 * ULN	32	31,3 (36,1)	-6,0 (3,4)	8	47,9 (33,9)	8,9 (6,9)	-15,0 (-30,2; 0,3) 0,054	-0,8 (-1,5; 0,0)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,471
III	10	11,7 (13,7)	11,1 (5,4)	1	83,3 (N.A.)	32,3 (19,5)	-21,1 (-60,7; 18,4) 0,295	-1,1 (-3,1; 0,8)	
IV	206	24,1 (27,5)	-2,7 (2,1)	35	29,0 (27,8)	4,0 (4,1)	-6,7 (-16,1; 2,6) 0,159	-0,2 (-0,6; 0,1)	

EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach BRAF Status und Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe II, Region I und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für einige dieser Subgruppen zeigten sich zwar statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten für Nivolumab, diese waren jedoch nach Hedges' g nicht als klinisch relevant anzusehen.

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

Tabelle 4-161: Subgruppenanalysen für Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	14,5 (22,4)	0,9 (1,9)	36	13,0 (18,3)	6,9 (3,7)	-6,0 (-14,5; 2,6) 0,170	-0,2 (-0,6; 0,1)	
PD-L1 Status									0,005**
positiv	110	16,7 (24,6)	-0,1 (2,0)	16	12,5 (16,7)	12,7 (4,4)	-12,9 (-22,7; -3,1) 0,010	-0,6 (-1,2; -0,1)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	12,3 (19,7)	2,2 (2,1)	20	13,3 (19,9)	0,3 (4,5)	1,9 (-8,2; 12,0) 0,715	0,1 (-0,4; 0,6)	
BRAF Status									0,768
BRAF-Mutation positiv	45	15,6 (23,1)	0,4 (2,5)	11	9,1 (15,6)	7,5 (5,0)	-7,1 (-18,4; 4,2) 0,218	-0,4 (-1,1; 0,2)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	14,2 (22,3)	1,4 (1,8)	25	14,7 (19,4)	6,8 (4,2)	-5,4 (-14,9; 4,2) 0,270	-0,2 (-0,6; 0,2)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,364
ja	87	15,3 (23,2)	-0,4 (2,1)	11	12,1 (16,8)	2,8 (4,8)	-3,1 (-13,7; 7,4) 0,559	-0,2 (-0,8; 0,5)	
nein	129	14,0 (21,9)	2,1 (2,0)	25	13,3 (19,2)	10,3 (4,3)	-8,2 (-18,0; 1,6) 0,101	-0,4 (-0,8; 0,1)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,090*
M0 / M1a / M1b	56	12,5 (19,7)	0,3 (2,5)	10	6,7 (14,1)	-0,3 (5,4)	0,6 (-10,9; 12,2) 0,914	0,0 (-0,6; 0,7)	
M1c	160	15,2 (23,3)	0,7 (1,9)	26	15,4 (19,4)	10,1 (4,1)	-9,5 (-18,9; -0,0) 0,049	-0,4 (-0,8; 0,0)	
Altersgruppe I									0,492

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

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	13,0 (20,5)	0,0 (1,9)	18	9,3 (15,4)	4,1 (4,5)	-4,0 (-13,9; 5,9) 0,427	-0,2 (-0,7; 0,3)	
≥ 65 Jahre	70	17,6 (25,8)	2,1 (2,3)	18	16,7 (20,6)	9,8 (4,4)	-7,7 (-17,9; 2,5) 0,138	-0,4 (-0,9; 0,1)	
Altersgruppe II									0,505
< 65 Jahre	146	13,0 (20,5)	-0,1 (1,9)	18	9,3 (15,4)	3,8 (4,5)	-3,9 (-13,8; 6,0) 0,438	-0,2 (-0,7; 0,3)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	18,3 (27,2)	-0,1 (2,7)	12	16,7 (22,5)	5,4 (5,2)	-5,4 (-17,1; 6,3) 0,364	-0,3 (-0,9; 0,3)	
≥ 75 Jahre	30	16,7 (24,4)	4,5 (2,9)	6	16,7 (18,3)	17,0 (6,4)	-12,5 (-26,6; 1,6) 0,082	-0,8 (-1,7; 0,1)	
Geschlecht									0,403
männlich	140	14,5 (22,7)	1,1 (2,0)	25	16,0 (19,5)	9,3 (4,5)	-8,2 (-18,2; 1,8) 0,108	-0,4 (-0,8; 0,1)	
weiblich	76	14,5 (22,0)	0,8 (2,2)	11	6,1 (13,5)	4,2 (4,7)	-3,4 (-13,9; 7,0) 0,521	-0,2 (-0,8; 0,4)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	14,7 (22,5)	1,0 (1,9)	36	13,0 (18,3)	6,9 (3,7)	-6,0 (-14,5; 2,6) 0,172	-0,2 (-0,6; 0,1)	
afroamerikanisch	1	0,0 (N.A.)	8,0 (17,0)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	0,0 (0,0)	-6,4 (9,3)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	14,7 (22,5)	0,9 (1,9)	36	13,0 (18,3)	6,9 (3,7)	-6,0 (-14,5; 2,6) 0,171	-0,2 (-0,6; 0,1)	

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

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
andere	3	0,0 (0,0)	-3,2 (8,2)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,735
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	15,4 (24,5)	3,1 (2,0)	15	13,3 (16,9)	8,3 (4,3)	-5,2 (-14,9; 4,4) 0,288	-0,2 (-0,8; 0,3)	
USA	84	13,1 (18,7)	-1,3 (2,1)	21	12,7 (19,7)	5,8 (4,8)	-7,1 (-17,7; 3,5) 0,191	-0,4 (-0,8; 0,1)	
Region II									0,199*
West-Europa	115	15,1 (24,3)	2,9 (2,1)	13	12,8 (16,9)	9,7 (4,4)	-6,9 (-16,6; 2,9) 0,167	-0,3 (-0,9; 0,3)	
Kanada	15	20,0 (27,6)	3,8 (4,4)	2	16,7 (23,6)	-13,0 (12,5)	16,8 (-9,6; 43,2) 0,212	0,9 (-0,5; 2,4)	
Rest der Welt	2	0,0 (0,0)	19,5 (9,6)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	13,1 (18,7)	-1,1 (2,1)	21	12,7 (19,7)	5,3 (4,8)	-6,5 (-17,1; 4,1) 0,230	-0,3 (-0,8; 0,2)	
ECOG Performance Status									0,350
0	142	13,4 (21,4)	0,3 (2,0)	17	9,8 (15,7)	4,3 (4,2)	-4,0 (-13,5; 5,5) 0,411	-0,2 (-0,7; 0,3)	
1	74	16,7 (24,2)	1,4 (2,2)	19	15,8 (20,4)	10,5 (4,8)	-9,1 (-19,9; 1,7) 0,097	-0,5 (-1,0; 0,0)	
Hirnmetastasen									0,042**
ja	38	14,9 (22,9)	1,0 (2,6)	5	26,7 (14,9)	20,3 (7,2)	-19,4 (-34,8; -3,9) 0,014	-1,2 (-2,1; -0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
nein	178	14,4 (22,4)	-0,0 (1,7)	31	10,8 (18,0)	3,8 (3,7)	-3,8 (-12,6; 5,0) 0,393	-0,2 (-0,5; 0,2)	
Raucher									0,604
ja	95	15,1 (22,2)	2,0 (2,2)	19	14,0 (20,2)	8,8 (4,3)	-6,8 (-16,6; 3,1) 0,178	-0,3 (-0,8; 0,2)	
nein	114	14,6 (23,1)	0,8 (2,0)	14	11,9 (16,6)	3,2 (5,4)	-2,4 (-14,2; 9,3) 0,682	-0,1 (-0,7; 0,4)	
unbekannt	7	4,8 (12,6)	-4,6 (4,8)	3	11,1 (19,2)	7,0 (7,9)	-11,6 (-29,8; 6,5) 0,209	-0,8 (-2,1; 0,5)	
Serumspiegel der LDH I									0,924
≤ ULN	109	14,7 (22,0)	-0,2 (2,0)	20	10,0 (15,7)	5,6 (4,3)	-5,8 (-15,4; 3,7) 0,231	-0,3 (-0,8; 0,2)	
> ULN	107	14,3 (22,9)	2,3 (2,1)	16	16,7 (21,1)	8,6 (4,7)	-6,3 (-17,0; 4,3) 0,242	-0,3 (-0,8; 0,2)	
Serumspiegel der LDH II									0,155*
≤ 2 * ULN	184	13,8 (21,6)	1,3 (1,9)	28	9,5 (15,3)	5,4 (3,9)	-4,1 (-13,1; 4,8) 0,361	-0,2 (-0,6; 0,2)	
> 2 * ULN	32	18,8 (26,7)	-1,5 (2,9)	8	25,0 (23,6)	12,1 (6,1)	-13,6 (-27,1; -0,1) 0,048	-0,8 (-1,6; -0,0)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,178*
III	10	10,0 (16,1)	-3,4 (4,7)	1	0,0 (N.A.)	-20,8 (17,2)	17,4 (-17,5; 52,3) 0,328	1,1 (-0,9; 3,0)	
IV	206	14,7 (22,7)	1,0 (1,9)	35	13,3 (18,4)	7,3 (3,7)	-6,3 (-14,9; 2,3) 0,150	-0,2 (-0,6; 0,1)	

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1 Status und Hirnmetastasen ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn, Region II, Serumspiegel der LDH II und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für einige dieser Subgruppen zeigten sich zwar statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab, diese waren jedoch nach Hedges' g nicht als klinisch relevant anzusehen.

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

Tabelle 4-162: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (Fragestellung A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	23,3 (28,0)	-1,8 (2,1)	36	31,5 (26,4)	-2,3 (4,0)	0,5 (-9,1; 10,0) 0,924	0,0 (-0,3; 0,4)	
PD-L1 Status									0,624
positiv	110	19,7 (25,7)	0,9 (2,2)	16	33,3 (27,2)	-0,8 (4,7)	1,7 (-9,1; 12,5) 0,754	0,1 (-0,4; 0,6)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	27,0 (29,9)	-4,5 (2,4)	20	30,0 (26,3)	-3,6 (4,9)	-1,0 (-12,2; 10,2) 0,863	-0,0 (-0,5; 0,4)	
BRAF Status									0,265
BRAF-Mutation positiv	45	25,2 (27,7)	-1,7 (2,7)	11	27,3 (25,0)	-6,4 (5,3)	4,7 (-7,4; 16,8) 0,446	0,3 (-0,4; 0,9)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	22,8 (28,1)	-1,6 (2,1)	25	33,3 (27,2)	0,4 (4,5)	-2,1 (-12,6; 8,5) 0,701	-0,1 (-0,5; 0,3)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,143*
ja	87	23,8 (28,3)	-1,9 (2,3)	11	33,3 (25,8)	-7,1 (5,1)	5,1 (-6,2; 16,5) 0,375	0,2 (-0,4; 0,9)	
nein	129	23,0 (27,9)	-2,0 (2,2)	25	30,7 (27,1)	1,3 (4,7)	-3,3 (-14,2; 7,5) 0,549	-0,1 (-0,6; 0,3)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,286
M0 / M1a / M1b	56	25,0 (27,2)	-1,6 (2,7)	10	26,7 (26,3)	-6,3 (5,7)	4,8 (-7,6; 17,2) 0,450	0,2 (-0,4; 0,9)	
M1c	160	22,7 (28,3)	-2,1 (2,1)	26	33,3 (26,7)	-0,3 (4,4)	-1,8 (-12,2; 8,7) 0,737	-0,1 (-0,5; 0,3)	
Altersgruppe I									0,199*

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

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	24,0 (27,9)	-0,5 (2,1)	18	18,5 (20,5)	-4,4 (4,8)	3,9 (-7,0; 14,8) 0,478	0,2 (-0,3; 0,6)	
≥ 65 Jahre	70	21,9 (28,3)	-3,9 (2,6)	18	44,4 (25,6)	-0,5 (4,8)	-3,4 (-14,7; 8,0) 0,560	-0,2 (-0,7; 0,4)	
Altersgruppe II									0,019**
< 65 Jahre	146	24,0 (27,9)	-0,3 (2,1)	18	18,5 (20,5)	-3,9 (4,8)	3,6 (-7,3; 14,4) 0,520	0,1 (-0,3; 0,6)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	22,5 (27,6)	-4,5 (2,9)	12	41,7 (28,9)	6,4 (5,6)	-10,9 (-23,7; 1,8) 0,093	-0,6 (-1,2; 0,1)	
≥ 75 Jahre	30	21,1 (29,7)	-2,7 (3,1)	6	50,0 (18,3)	-12,2 (6,7)	9,5 (-5,6; 24,6) 0,216	0,6 (-0,3; 1,4)	
Geschlecht									0,134*
männlich	140	20,5 (25,5)	-4,1 (2,2)	25	33,3 (23,6)	-0,2 (4,9)	-3,8 (-15,0; 7,3) 0,498	-0,1 (-0,6; 0,3)	
weiblich	76	28,5 (31,6)	0,4 (2,4)	11	27,3 (32,7)	-4,6 (4,9)	5,0 (-6,2; 16,2) 0,381	0,2 (-0,4; 0,9)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	23,5 (28,1)	-1,8 (2,1)	36	31,5 (26,4)	-2,3 (4,0)	0,5 (-9,0; 10,1) 0,915	0,0 (-0,3; 0,4)	
afroamerikanisch	1	0,0 (N.A.)	-1,6 (17,9)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	16,7 (23,6)	-10,6 (9,8)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	23,5 (28,1)	-1,8 (2,1)	36	31,5 (26,4)	-2,3 (4,0)	0,5 (-9,1; 10,1) 0,918	0,0 (-0,3; 0,4)	

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

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
andere	3	11,1 (19,2)	-8,5 (8,7)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,647
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	21,0 (28,7)	-0,2 (2,2)	15	40,0 (28,7)	-1,7 (4,6)	1,5 (-9,0; 12,1) 0,777	0,1 (-0,5; 0,6)	
USA	84	27,0 (26,6)	-3,5 (2,4)	21	25,4 (23,3)	-2,4 (5,1)	-1,1 (-12,8; 10,6) 0,856	-0,0 (-0,5; 0,4)	
Region II									0,716
West-Europa	115	19,7 (28,6)	-0,4 (2,3)	13	38,5 (30,0)	-1,2 (4,7)	0,8 (-9,9; 11,5) 0,884	0,0 (-0,5; 0,6)	
Kanada	15	24,4 (26,6)	0,3 (4,7)	2	50,0 (23,6)	-10,2 (13,3)	10,5 (-17,7; 38,7) 0,464	0,5 (-0,9; 2,0)	
Rest der Welt	2	66,7 (0,0)	9,9 (9,9)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	27,0 (26,6)	-3,4 (2,4)	21	25,4 (23,3)	-2,6 (5,1)	-0,8 (-12,6; 10,9) 0,888	-0,0 (-0,5; 0,4)	
ECOG Performance Status									0,624
0	142	20,9 (27,7)	-4,0 (2,2)	17	25,5 (22,1)	-5,5 (4,5)	1,5 (-8,9; 11,9) 0,774	0,1 (-0,4; 0,6)	
1	74	27,9 (28,1)	0,3 (2,4)	19	36,8 (29,2)	1,6 (5,2)	-1,3 (-13,1; 10,6) 0,836	-0,1 (-0,6; 0,4)	
Hirnmetastasen									0,800
ja	38	27,2 (28,8)	-2,0 (2,8)	5	33,3 (0,0)	-0,7 (7,6)	-1,2 (-17,7; 15,2) 0,882	-0,1 (-1,0; 0,8)	

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

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
nein	178	22,5 (27,8)	-1,8 (2,0)	31	31,2 (28,5)	-2,5 (4,1)	0,8 (-9,0; 10,6) 0,879	0,0 (-0,4; 0,4)	
Raucher									0,030**
ja	95	22,1 (25,5)	-1,0 (2,4)	19	31,6 (23,5)	3,0 (4,6)	-3,9 (-14,7; 6,8) 0,473	-0,2 (-0,7; 0,3)	
nein	114	25,1 (30,3)	-2,8 (2,2)	14	31,0 (30,6)	1,6 (5,8)	-4,4 (-17,1; 8,4) 0,501	-0,2 (-0,7; 0,4)	
unbekannt	7	9,5 (16,3)	-3,2 (4,9)	3	33,3 (33,3)	-24,9 (8,2)	21,6 (2,9; 40,4) 0,024	1,5 (0,1; 2,9)	
Serumspiegel der LDH I									0,772
≤ ULN	109	22,9 (27,1)	-2,4 (2,2)	20	28,3 (27,1)	-2,2 (4,6)	-0,2 (-10,7; 10,3) 0,966	-0,0 (-0,5; 0,5)	
> ULN	107	23,7 (29,0)	-1,0 (2,3)	16	35,4 (25,7)	-2,4 (5,1)	1,4 (-10,2; 13,0) 0,815	0,1 (-0,5; 0,6)	
Serumspiegel der LDH II									0,731
≤ 2 * ULN	184	21,9 (26,7)	-1,8 (2,1)	28	31,0 (27,1)	-2,8 (4,2)	1,0 (-8,9; 10,9) 0,846	0,0 (-0,4; 0,4)	
> 2 * ULN	32	31,3 (33,8)	-1,7 (3,2)	8	33,3 (25,2)	-0,3 (6,4)	-1,4 (-15,8; 13,1) 0,852	-0,1 (-0,8; 0,7)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,473
III	10	16,7 (23,6)	2,5 (4,9)	1	66,7 (N.A.)	15,3 (18,3)	-12,8 (-49,8; 24,3) 0,499	-0,8 (-2,7; 1,2)	
IV	206	23,6 (28,2)	-1,9 (2,1)	35	30,5 (26,0)	-2,4 (4,0)	0,5 (-9,0; 10,1) 0,910	0,0 (-0,3; 0,4)	

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe II und Raucher ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Altersgruppe I und Geschlecht ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Patienten mit Raucherstatus unbekannt zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab, was jedoch nach Hedges' g nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI $< 0,2$). Alle anderen Subgruppenanalysen zeigten keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

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

Tabelle 4-163: Subgruppenanalysen für Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	16,4 (26,7)	0,2 (2,2)	36	21,3 (28,9)	6,5 (4,4)	-6,3 (-16,3; 3,7) 0,215	-0,2 (-0,6; 0,2)	
PD-L1 Status									0,676
positiv	110	13,6 (24,4)	0,0 (2,4)	16	16,7 (21,1)	7,6 (5,2)	-7,6 (-19,2; 4,0) 0,201	-0,3 (-0,8; 0,2)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	19,2 (28,7)	0,4 (2,5)	20	25,0 (34,0)	5,4 (5,4)	-4,9 (-16,8; 7,0) 0,421	-0,2 (-0,7; 0,3)	
BRAF Status									0,735
BRAF-Mutation positiv	45	22,2 (32,6)	-1,1 (3,0)	11	9,1 (15,6)	6,7 (6,0)	-7,9 (-21,3; 5,6) 0,251	-0,4 (-1,0; 0,3)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	14,8 (24,8)	1,4 (2,1)	25	26,7 (31,9)	6,9 (5,0)	-5,4 (-16,6; 5,7) 0,338	-0,2 (-0,6; 0,2)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,308
ja	87	10,7 (20,0)	-1,0 (2,5)	11	12,1 (22,5)	1,5 (5,7)	-2,4 (-14,9; 10,0) 0,703	-0,1 (-0,7; 0,5)	
nein	129	20,2 (29,9)	1,2 (2,4)	25	25,3 (30,9)	10,4 (5,1)	-9,3 (-20,7; 2,2) 0,114	-0,3 (-0,8; 0,1)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,526
M0 / M1a / M1b	56	11,3 (23,2)	-1,7 (3,0)	10	10,0 (16,1)	1,7 (6,4)	-3,4 (-17,0; 10,2) 0,625	-0,2 (-0,8; 0,5)	
M1c	160	18,1 (27,7)	0,5 (2,3)	26	25,6 (31,7)	8,4 (4,8)	-7,9 (-18,9; 3,1) 0,159	-0,3 (-0,7; 0,1)	
Altersgruppe I									0,810

EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	16,4 (26,9)	-0,2 (2,3)	18	22,2 (30,2)	5,2 (5,4)	-5,4 (-17,1; 6,3) 0,363	-0,2 (-0,7; 0,3)	
≥ 65 Jahre	70	16,2 (26,5)	0,8 (2,8)	18	20,4 (28,3)	7,8 (5,2)	-7,0 (-19,0; 5,0) 0,255	-0,3 (-0,8; 0,2)	
Altersgruppe II									0,919
< 65 Jahre	146	16,4 (26,9)	-0,3 (2,3)	18	22,2 (30,2)	5,1 (5,4)	-5,4 (-17,1; 6,3) 0,364	-0,2 (-0,7; 0,3)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	16,7 (28,2)	-1,1 (3,2)	12	19,4 (30,0)	5,1 (6,2)	-6,2 (-20,1; 7,6) 0,379	-0,3 (-0,9; 0,3)	
≥ 75 Jahre	30	15,6 (24,3)	3,1 (3,4)	6	22,2 (27,2)	12,2 (7,6)	-9,1 (-25,9; 7,8) 0,291	-0,5 (-1,3; 0,4)	
Geschlecht									0,599
männlich	140	15,5 (25,1)	-0,9 (2,3)	25	25,3 (32,3)	3,8 (5,3)	-4,7 (-16,3; 7,0) 0,430	-0,2 (-0,6; 0,3)	
weiblich	76	18,0 (29,5)	1,2 (2,6)	11	12,1 (16,8)	9,5 (5,6)	-8,3 (-20,7; 4,1) 0,190	-0,4 (-1,0; 0,3)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	16,6 (26,8)	0,2 (2,2)	36	21,3 (28,9)	6,6 (4,4)	-6,3 (-16,3; 3,6) 0,213	-0,2 (-0,6; 0,2)	
afroamerikanisch	1	0,0 (N.A.)	22,5 (20,1)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	0,0 (0,0)	-0,3 (11,2)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	16,6 (26,8)	0,2 (2,2)	36	21,3 (28,9)	6,5 (4,4)	-6,3 (-16,3; 3,6) 0,213	-0,2 (-0,6; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
andere	3	0,0 (0,0)	4,9 (9,9)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,335
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	17,2 (28,7)	1,4 (2,4)	15	11,1 (16,3)	10,4 (5,1)	-9,0 (-20,3; 2,4) 0,121	-0,3 (-0,9; 0,2)	
USA	84	15,1 (23,4)	-0,9 (2,5)	21	28,6 (33,8)	1,8 (5,6)	-2,7 (-15,1; 9,7) 0,672	-0,1 (-0,6; 0,4)	
Region II									0,117*
West-Europa	115	14,8 (27,3)	0,9 (2,5)	13	12,8 (16,9)	11,9 (5,2)	-11,0 (-22,5; 0,5) 0,061	-0,4 (-1,0; 0,1)	
Kanada	15	33,3 (33,3)	6,7 (5,3)	2	0,0 (0,0)	-11,7 (14,8)	18,4 (-12,8; 49,6) 0,248	0,8 (-0,6; 2,3)	
Rest der Welt	2	33,3 (47,1)	13,1 (11,5)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	15,1 (23,4)	-0,7 (2,5)	21	28,6 (33,8)	1,5 (5,6)	-2,2 (-14,6; 10,2) 0,732	-0,1 (-0,6; 0,4)	
ECOG Performance Status									0,733
0	142	11,5 (23,5)	-0,4 (2,3)	17	7,8 (14,6)	5,0 (5,0)	-5,4 (-16,6; 5,8) 0,345	-0,2 (-0,7; 0,3)	
1	74	25,7 (30,0)	0,8 (2,6)	19	33,3 (33,3)	8,4 (5,7)	-7,6 (-20,3; 5,0) 0,234	-0,3 (-0,8; 0,2)	
Hirnmetastasen									0,843
ja	38	16,7 (27,7)	1,2 (3,1)	5	26,7 (27,9)	5,9 (8,6)	-4,7 (-23,2; 13,7) 0,614	-0,2 (-1,2; 0,7)	

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

EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
nein	178	16,3 (26,6)	-0,6 (2,0)	31	20,4 (29,4)	5,9 (4,4)	-6,6 (-16,8; 3,7) 0,211	-0,2 (-0,6; 0,1)	
Raucher									0,685
ja	95	15,4 (26,1)	0,9 (2,6)	19	21,1 (29,8)	6,5 (5,1)	-5,7 (-17,2; 5,9) 0,336	-0,2 (-0,7; 0,3)	
nein	114	17,3 (27,4)	0,3 (2,3)	14	26,2 (29,8)	11,7 (6,4)	-11,4 (-25,2; 2,3) 0,103	-0,5 (-1,0; 0,1)	
unbekannt	7	14,3 (26,2)	-6,8 (5,8)	3	0,0 (0,0)	-2,0 (9,5)	-4,8 (-26,6; 17,0) 0,665	-0,3 (-1,5; 0,9)	
Serumspiegel der LDH I									0,552
≤ ULN	109	12,8 (24,0)	-1,3 (2,4)	20	11,7 (19,6)	3,7 (5,1)	-5,0 (-16,3; 6,2) 0,379	-0,2 (-0,7; 0,3)	
> ULN	107	19,9 (28,9)	1,8 (2,5)	16	33,3 (34,4)	10,7 (5,6)	-8,9 (-21,4; 3,6) 0,163	-0,3 (-0,9; 0,2)	
Serumspiegel der LDH II									0,365
≤ 2 * ULN	184	13,9 (24,2)	0,6 (2,2)	28	14,3 (21,1)	5,7 (4,6)	-5,2 (-15,6; 5,3) 0,331	-0,2 (-0,6; 0,2)	
> 2 * ULN	32	30,2 (35,3)	-2,8 (3,6)	8	45,8 (39,6)	9,6 (7,3)	-12,4 (-28,4; 3,6) 0,129	-0,6 (-1,4; 0,2)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,362
III	10	10,0 (22,5)	0,3 (5,6)	1	33,3 (N.A.)	-12,1 (20,5)	12,4 (-29,0; 53,9) 0,556	0,6 (-1,3; 2,5)	
IV	206	16,7 (26,9)	0,2 (2,2)	35	21,0 (29,2)	6,8 (4,4)	-6,7 (-16,7; 3,4) 0,192	-0,2 (-0,6; 0,1)	

EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalyse nach Region II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Keine der Subgruppen zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis.

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

Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen für Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	12,7 (24,6)	-1,0 (2,0)	36	19,4 (28,0)	4,6 (3,9)	-5,6 (-14,6; 3,4) 0,222	-0,2 (-0,5; 0,2)	
PD-L1 Status									0,412
positiv	110	12,4 (25,9)	-2,4 (2,1)	16	6,3 (13,4)	1,0 (4,6)	-3,4 (-13,9; 7,0) 0,520	-0,2 (-0,7; 0,4)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	12,9 (23,3)	0,3 (2,3)	20	30,0 (32,3)	8,4 (4,8)	-8,1 (-18,9; 2,7) 0,142	-0,3 (-0,8; 0,1)	
BRAF Status									0,163*
BRAF-Mutation positiv	45	17,8 (31,5)	-4,5 (2,7)	11	15,2 (22,9)	6,7 (5,3)	-11,2 (-23,1; 0,7) 0,066	-0,6 (-1,3; 0,0)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	11,3 (22,3)	2,0 (1,9)	25	21,3 (30,2)	4,5 (4,4)	-2,5 (-12,5; 7,5) 0,626	-0,1 (-0,5; 0,3)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,012**
ja	87	10,7 (25,2)	-1,8 (2,2)	11	15,2 (31,1)	-4,6 (5,1)	2,7 (-8,3; 13,8) 0,629	0,1 (-0,5; 0,8)	
nein	129	14,0 (24,2)	-0,7 (2,1)	25	21,3 (27,0)	11,4 (4,5)	-12,1 (-22,4; -1,8) 0,021	-0,5 (-0,9; -0,1)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,834
M0 / M1a / M1b	56	13,7 (26,0)	-2,7 (2,7)	10	10,0 (16,1)	2,1 (5,7)	-4,8 (-17,0; 7,4) 0,441	-0,2 (-0,9; 0,4)	
M1c	160	12,3 (24,1)	-0,8 (2,0)	26	23,1 (30,9)	5,4 (4,3)	-6,1 (-16,1; 3,8) 0,228	-0,2 (-0,7; 0,2)	
Altersgruppe I									0,038**

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

EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	13,2 (24,3)	-1,7 (2,0)	18	16,7 (26,2)	-1,9 (4,7)	0,3 (-10,2; 10,7) 0,961	0,0 (-0,5; 0,5)	
≥ 65 Jahre	70	11,4 (25,3)	-0,8 (2,5)	18	22,2 (30,2)	10,7 (4,6)	-11,4 (-22,1; -0,7) 0,036	-0,6 (-1,1; -0,0)	
Altersgruppe II									0,045**
< 65 Jahre	146	13,2 (24,3)	-1,7 (2,0)	18	16,7 (26,2)	-1,8 (4,7)	0,1 (-10,3; 10,6) 0,980	0,0 (-0,5; 0,5)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	15,8 (30,2)	-3,0 (2,8)	12	25,0 (32,2)	12,7 (5,4)	-15,7 (-28,0; -3,4) 0,012	-0,9 (-1,5; -0,2)	
≥ 75 Jahre	30	5,6 (15,4)	2,1 (3,0)	6	16,7 (27,9)	6,8 (6,7)	-4,7 (-19,6; 10,1) 0,530	-0,3 (-1,1; 0,6)	
Geschlecht									0,230
männlich	140	11,4 (22,2)	-3,1 (2,1)	25	24,0 (31,2)	5,8 (4,7)	-8,9 (-19,5; 1,6) 0,096	-0,4 (-0,8; 0,1)	
weiblich	76	14,9 (28,5)	1,1 (2,3)	11	9,1 (15,6)	2,8 (5,0)	-1,7 (-12,8; 9,4) 0,765	-0,1 (-0,7; 0,5)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	12,7 (24,7)	-1,0 (2,0)	36	19,4 (28,0)	4,6 (3,9)	-5,6 (-14,6; 3,4) 0,221	-0,2 (-0,6; 0,2)	
afroamerikanisch	1	33,3 (N.A.)	25,3 (17,8)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	0,0 (0,0)	-7,8 (10,0)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	12,7 (24,7)	-1,0 (2,0)	36	19,4 (28,0)	4,6 (3,9)	-5,6 (-14,7; 3,4) 0,222	-0,2 (-0,6; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
andere	3	11,1 (19,2)	-0,1 (8,8)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,951
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	12,9 (25,3)	-0,1 (2,2)	15	13,3 (21,1)	5,4 (4,5)	-5,5 (-15,6; 4,7) 0,293	-0,2 (-0,8; 0,3)	
USA	84	12,3 (23,6)	-2,0 (2,3)	21	23,8 (31,9)	3,8 (5,0)	-5,8 (-17,0; 5,4) 0,307	-0,3 (-0,7; 0,2)	
Region II									0,815
West-Europa	115	11,6 (24,6)	0,2 (2,2)	13	15,4 (22,0)	6,2 (4,7)	-6,1 (-16,4; 4,3) 0,250	-0,3 (-0,8; 0,3)	
Kanada	15	17,8 (21,3)	-3,3 (4,7)	2	0,0 (0,0)	-6,3 (13,2)	3,0 (-24,9; 30,9) 0,835	0,2 (-1,2; 1,6)	
Rest der Welt	2	50,0 (70,7)	8,9 (10,2)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	12,3 (23,6)	-1,9 (2,3)	21	23,8 (31,9)	3,5 (5,0)	-5,5 (-16,7; 5,7) 0,337	-0,3 (-0,7; 0,2)	
ECOG Performance Status									0,170*
0	142	9,4 (21,9)	-3,1 (2,1)	17	9,8 (15,7)	-0,6 (4,4)	-2,5 (-12,5; 7,6) 0,627	-0,1 (-0,6; 0,4)	
1	74	18,9 (28,2)	0,8 (2,4)	19	28,1 (33,8)	11,2 (5,1)	-10,4 (-21,7; 0,9) 0,072	-0,5 (-1,0; 0,0)	
Hirnmetastasen									0,867
ja	38	11,4 (26,0)	-1,8 (2,8)	5	0,0 (0,0)	5,0 (7,6)	-6,8 (-23,2; 9,6) 0,417	-0,4 (-1,3; 0,5)	

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

EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
nein	178	12,9 (24,3)	-0,3 (1,9)	31	22,6 (29,0)	5,1 (3,9)	-5,4 (-14,7; 3,9) 0,253	-0,2 (-0,6; 0,2)	
Raucher									0,023**
ja	95	13,3 (25,0)	-3,1 (2,3)	19	24,6 (33,0)	9,5 (4,5)	-12,6 (-23,0; -2,2) 0,017	-0,6 (-1,1; -0,1)	
nein	114	12,3 (24,8)	-0,4 (2,1)	14	16,7 (21,7)	-1,3 (5,7)	0,9 (-11,4; 13,1) 0,887	0,0 (-0,5; 0,6)	
unbekannt	7	9,5 (16,3)	4,4 (5,1)	3	0,0 (0,0)	-3,9 (8,3)	8,3 (-10,8; 27,4) 0,393	0,5 (-0,7; 1,8)	
Serumspiegel der LDH I									0,281
≤ ULN	109	10,1 (22,9)	-0,7 (2,2)	20	13,3 (25,1)	7,2 (4,5)	-7,9 (-18,0; 2,2) 0,123	-0,4 (-0,8; 0,1)	
> ULN	107	15,3 (26,0)	-0,9 (2,3)	16	27,1 (30,4)	0,9 (5,0)	-1,8 (-13,0; 9,5) 0,755	-0,1 (-0,6; 0,4)	
Serumspiegel der LDH II									0,364
≤ 2 * ULN	184	12,5 (24,8)	-0,6 (2,0)	28	15,5 (24,8)	6,4 (4,2)	-7,0 (-16,4; 2,5) 0,147	-0,3 (-0,7; 0,1)	
> 2 * ULN	32	13,5 (23,7)	-2,6 (3,2)	8	33,3 (35,6)	-2,0 (6,4)	-0,6 (-14,9; 13,6) 0,932	-0,0 (-0,8; 0,7)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,986
III	10	3,3 (10,5)	-3,3 (5,0)	1	33,3 (N.A.)	1,9 (18,2)	-5,2 (-42,2; 31,7) 0,781	-0,3 (-2,2; 1,6)	
IV	206	13,1 (25,0)	-1,0 (2,0)	35	19,0 (28,3)	4,6 (3,9)	-5,6 (-14,6; 3,5) 0,230	-0,2 (-0,6; 0,2)	

EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Altersgruppe I, Altersgruppe II und Raucher ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach BRAF Status und ECOG Performance Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für einige dieser Subgruppen zeigten sich zwar statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Nivolumab, diese waren jedoch nach Hedges' g nicht als klinisch relevant anzusehen (obere Grenze 95 %-KI $> -0,2$).

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

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

Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen für Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	5,6 (15,7)	2,6 (1,4)	36	2,8 (9,3)	0,7 (2,5)	2,0 (-4,3; 8,2) 0,535	0,1 (-0,3; 0,5)	
PD-L1 Status									0,631
positiv	110	4,8 (14,9)	2,7 (1,4)	16	2,1 (8,3)	0,1 (2,8)	2,6 (-4,2; 9,4) 0,447	0,2 (-0,3; 0,7)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	6,3 (16,7)	2,5 (1,5)	20	3,3 (10,3)	1,4 (3,0)	1,1 (-6,0; 8,2) 0,755	0,1 (-0,4; 0,5)	
BRAF Status									0,263
BRAF-Mutation positiv	45	5,2 (18,7)	1,8 (1,7)	11	3,0 (10,1)	2,2 (3,1)	-0,4 (-7,8; 7,1) 0,920	-0,0 (-0,7; 0,6)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	5,7 (14,9)	3,3 (1,4)	25	2,7 (9,2)	-0,1 (2,8)	3,5 (-3,3; 10,2) 0,315	0,2 (-0,2; 0,6)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,149*
ja	87	3,1 (13,1)	3,2 (1,5)	11	0,0 (0,0)	-1,2 (3,0)	4,4 (-2,6; 11,5) 0,219	0,3 (-0,3; 0,9)	
nein	129	7,2 (17,2)	1,8 (1,5)	25	4,0 (11,1)	2,1 (2,8)	-0,3 (-7,2; 6,7) 0,942	-0,0 (-0,4; 0,4)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,831
M0 / M1a / M1b	56	3,6 (10,4)	4,1 (1,7)	10	0,0 (0,0)	2,5 (3,4)	1,5 (-6,1; 9,2) 0,693	0,1 (-0,5; 0,8)	
M1c	160	6,2 (17,2)	2,3 (1,4)	26	3,8 (10,9)	0,1 (2,7)	2,3 (-4,4; 8,9) 0,502	0,1 (-0,3; 0,5)	
Altersgruppe I									0,744

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

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	5,5 (15,2)	3,0 (1,4)	18	1,9 (7,9)	1,7 (2,9)	1,2 (-5,6; 8,1) 0,722	0,1 (-0,4; 0,6)	
≥ 65 Jahre	70	5,7 (17,0)	1,9 (1,6)	18	3,7 (10,8)	-0,4 (2,8)	2,3 (-4,8; 9,3) 0,527	0,2 (-0,3; 0,7)	
Altersgruppe II									0,342
< 65 Jahre	146	5,5 (15,2)	3,0 (1,4)	18	1,9 (7,9)	1,8 (2,9)	1,1 (-5,7; 8,0) 0,750	0,1 (-0,4; 0,6)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	5,8 (19,8)	0,2 (1,8)	12	5,6 (13,0)	0,6 (3,2)	-0,4 (-8,2; 7,4) 0,915	-0,0 (-0,7; 0,6)	
≥ 75 Jahre	30	5,6 (12,6)	4,2 (1,9)	6	0,0 (0,0)	-2,1 (3,9)	6,2 (-2,8; 15,3) 0,177	0,6 (-0,3; 1,5)	
Geschlecht									0,715
männlich	140	4,0 (11,6)	2,9 (1,4)	25	4,0 (11,1)	1,5 (3,0)	1,3 (-5,8; 8,5) 0,718	0,1 (-0,3; 0,5)	
weiblich	76	8,3 (21,2)	2,4 (1,5)	11	0,0 (0,0)	-0,2 (2,9)	2,6 (-4,4; 9,5) 0,472	0,2 (-0,4; 0,8)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	5,6 (15,8)	2,6 (1,4)	36	2,8 (9,3)	0,6 (2,5)	2,0 (-4,2; 8,2) 0,529	0,1 (-0,2; 0,5)	
afroamerikanisch	1	0,0 (N.A.)	16,3 (10,2)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	0,0 (0,0)	-2,9 (6,0)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	5,6 (15,8)	2,6 (1,4)	36	2,8 (9,3)	0,7 (2,5)	2,0 (-4,3; 8,2) 0,535	0,1 (-0,3; 0,5)	

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

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
andere	3	0,0 (0,0)	1,9 (5,3)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,003**
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	5,1 (17,2)	1,3 (1,4)	15	2,2 (8,6)	2,7 (2,7)	-1,5 (-8,1; 5,1) 0,664	-0,1 (-0,6; 0,4)	
USA	84	6,3 (13,2)	4,4 (1,5)	21	3,2 (10,0)	-3,4 (3,1)	7,8 (0,5; 15,1) 0,037	0,6 (0,1; 1,0)	
Region II									0,003**
West-Europa	115	5,5 (18,2)	1,3 (1,5)	13	2,6 (9,2)	3,4 (2,7)	-2,1 (-8,7; 4,5) 0,537	-0,1 (-0,7; 0,4)	
Kanada	15	2,2 (8,6)	3,7 (2,7)	2	0,0 (0,0)	-8,1 (7,6)	11,8 (-4,4; 28,1) 0,152	1,1 (-0,4; 2,5)	
Rest der Welt	2	0,0 (0,0)	-1,4 (5,5)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	6,3 (13,2)	4,7 (1,5)	21	3,2 (10,0)	-3,7 (3,1)	8,4 (1,0; 15,7) 0,025	0,6 (0,1; 1,1)	
ECOG Performance Status									0,475
0	142	6,6 (17,4)	3,5 (1,4)	17	0,0 (0,0)	2,4 (2,7)	1,2 (-5,4; 7,8) 0,730	0,1 (-0,4; 0,6)	
1	74	3,6 (11,8)	1,8 (1,5)	19	5,3 (12,5)	-1,6 (3,1)	3,4 (-4,0; 10,9) 0,363	0,3 (-0,2; 0,8)	
Hirnmetastasen									0,275
ja	38	5,3 (14,6)	3,2 (1,7)	5	6,7 (14,9)	-2,9 (4,4)	6,1 (-3,6; 15,9) 0,216	0,6 (-0,4; 1,5)	

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

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
nein	178	5,6 (16,0)	2,3 (1,3)	31	2,2 (8,3)	1,0 (2,5)	1,3 (-5,1; 7,6) 0,695	0,1 (-0,3; 0,5)	
Raucher									0,808
ja	95	5,6 (15,9)	1,5 (1,6)	19	5,3 (12,5)	-0,3 (2,8)	1,8 (-5,1; 8,7) 0,610	0,1 (-0,4; 0,6)	
nein	114	5,8 (16,1)	3,6 (1,4)	14	0,0 (0,0)	1,9 (3,5)	1,7 (-6,2; 9,6) 0,677	0,1 (-0,4; 0,7)	
unbekannt	7	0,0 (0,0)	-0,2 (2,9)	3	0,0 (0,0)	1,7 (4,8)	-1,9 (-13,1; 9,2) 0,734	-0,2 (-1,4; 1,0)	
Serumspiegel der LDH I									0,946
≤ ULN	109	5,2 (15,2)	2,6 (1,5)	20	0,0 (0,0)	0,6 (2,8)	2,0 (-4,7; 8,7) 0,559	0,1 (-0,3; 0,6)	
> ULN	107	5,9 (16,4)	2,8 (1,5)	16	6,3 (13,4)	0,6 (3,0)	2,2 (-5,1; 9,5) 0,551	0,1 (-0,4; 0,7)	
Serumspiegel der LDH II									0,270
≤ 2 * ULN	184	4,5 (13,9)	2,6 (1,4)	28	0,0 (0,0)	1,3 (2,6)	1,3 (-5,1; 7,7) 0,699	0,1 (-0,3; 0,5)	
> 2 * ULN	32	11,5 (23,4)	3,4 (2,0)	8	12,5 (17,3)	-2,1 (3,7)	5,6 (-3,2; 14,3) 0,213	0,5 (-0,3; 1,3)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,717
III	10	10,0 (16,1)	3,3 (3,0)	1	0,0 (N.A.)	-2,4 (10,5)	5,8 (-15,8; 27,3) 0,599	0,6 (-1,3; 2,5)	
IV	206	5,3 (15,7)	2,6 (1,4)	35	2,9 (9,5)	0,7 (2,5)	1,9 (-4,3; 8,1) 0,546	0,1 (-0,3; 0,5)	

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Region I und Region II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für einige dieser Subgruppen zeigten sich zwar statistisch signifikante Ergebnisse zu Ungunsten von Nivolumab, diese waren jedoch nach Hedges' g nicht als klinisch relevant anzusehen (untere Grenze 95 %-KI $< 0,2$).

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

Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen für Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	19,8 (29,8)	0,2 (1,8)	36	16,7 (21,8)	1,0 (3,3)	-0,8 (-8,7; 7,2) 0,852	-0,0 (-0,4; 0,3)	
PD-L1 Status									0,963
positiv	110	17,3 (29,9)	1,3 (1,9)	16	16,7 (21,1)	2,2 (3,8)	-0,9 (-9,7; 8,0) 0,850	-0,0 (-0,6; 0,5)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	22,3 (29,7)	-0,9 (2,0)	20	16,7 (22,9)	-0,3 (4,0)	-0,7 (-9,9; 8,5) 0,889	-0,0 (-0,5; 0,4)	
BRAF Status									0,989
BRAF-Mutation positiv	45	23,0 (30,8)	-0,0 (2,3)	11	12,1 (16,8)	0,7 (4,3)	-0,7 (-10,6; 9,2) 0,886	-0,0 (-0,7; 0,6)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	18,9 (29,6)	0,4 (1,8)	25	18,7 (23,7)	1,2 (3,7)	-0,8 (-9,5; 7,9) 0,859	-0,0 (-0,5; 0,4)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,541
ja	87	17,6 (28,2)	-1,0 (2,0)	11	9,1 (21,6)	1,4 (4,1)	-2,3 (-11,7; 7,1) 0,630	-0,1 (-0,7; 0,5)	
nein	129	21,2 (30,9)	1,4 (1,9)	25	20,0 (21,5)	1,0 (3,8)	0,4 (-8,4; 9,3) 0,922	0,0 (-0,4; 0,4)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,893
M0 / M1a / M1b	56	22,0 (31,3)	-2,2 (2,3)	10	20,0 (23,3)	-1,8 (4,6)	-0,5 (-10,6; 9,6) 0,928	-0,0 (-0,7; 0,6)	
M1c	160	19,0 (29,3)	0,7 (1,8)	26	15,4 (21,6)	1,8 (3,6)	-1,1 (-9,7; 7,5) 0,800	-0,0 (-0,5; 0,4)	
Altersgruppe I									0,864

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

EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	23,5 (31,8)	1,7 (1,9)	18	22,2 (25,6)	3,2 (3,9)	-1,4 (-10,4; 7,6) 0,756	-0,1 (-0,6; 0,4)	
≥ 65 Jahre	70	11,9 (23,4)	-2,2 (2,2)	18	11,1 (16,2)	-1,5 (3,8)	-0,7 (-9,8; 8,5) 0,886	-0,0 (-0,6; 0,5)	
Altersgruppe II									0,625
< 65 Jahre	146	23,5 (31,8)	1,7 (1,9)	18	22,2 (25,6)	3,0 (4,0)	-1,3 (-10,3; 7,7) 0,774	-0,1 (-0,5; 0,4)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	11,7 (23,3)	-1,4 (2,4)	12	13,9 (17,2)	-3,0 (4,4)	1,6 (-8,6; 11,9) 0,758	0,1 (-0,5; 0,7)	
≥ 75 Jahre	30	12,2 (23,9)	-3,3 (2,6)	6	5,6 (13,6)	1,2 (5,4)	-4,5 (-16,7; 7,7) 0,469	-0,3 (-1,2; 0,5)	
Geschlecht									0,404
männlich	140	18,3 (28,9)	-0,5 (1,9)	25	20,0 (23,6)	2,1 (3,9)	-2,6 (-11,7; 6,5) 0,571	-0,1 (-0,5; 0,3)	
weiblich	76	22,4 (31,5)	0,9 (2,1)	11	9,1 (15,6)	-0,3 (4,0)	1,2 (-8,0; 10,5) 0,795	0,1 (-0,6; 0,7)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	19,4 (29,5)	0,2 (1,8)	36	16,7 (21,8)	1,0 (3,3)	-0,7 (-8,7; 7,3) 0,857	-0,0 (-0,4; 0,3)	
afroamerikanisch	1	100,0 (N.A.)	17,3 (13,8)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	16,7 (23,6)	0,4 (8,5)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	19,4 (29,5)	0,2 (1,8)	36	16,7 (21,8)	1,0 (3,3)	-0,8 (-8,8; 7,2) 0,849	-0,0 (-0,4; 0,3)	

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

EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
andere	3	44,4 (50,9)	5,0 (7,3)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,973
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	15,7 (26,8)	1,5 (1,9)	15	13,3 (21,1)	2,2 (3,7)	-0,7 (-9,4; 8,0) 0,873	-0,0 (-0,6; 0,5)	
USA	84	26,2 (33,2)	-1,1 (2,0)	21	19,0 (22,5)	-0,3 (4,1)	-0,9 (-10,3; 8,6) 0,860	-0,0 (-0,5; 0,4)	
Region II									0,973
West-Europa	115	13,9 (25,4)	1,9 (2,0)	13	15,4 (22,0)	2,7 (3,8)	-0,8 (-9,6; 8,0) 0,861	-0,0 (-0,6; 0,5)	
Kanada	15	26,7 (33,8)	-0,8 (3,8)	2	0,0 (0,0)	-2,6 (10,2)	1,8 (-20,1; 23,6) 0,874	0,1 (-1,3; 1,5)	
Rest der Welt	2	33,3 (47,1)	-3,0 (7,7)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	26,2 (33,2)	-1,1 (2,0)	21	19,0 (22,5)	-0,5 (4,1)	-0,6 (-10,1; 8,9) 0,903	-0,0 (-0,5; 0,4)	
ECOG Performance Status									0,832
0	142	16,4 (28,0)	-0,4 (1,9)	17	11,8 (20,2)	0,0 (3,7)	-0,4 (-9,0; 8,2) 0,926	-0,0 (-0,5; 0,5)	
1	74	26,1 (32,3)	0,8 (2,1)	19	21,1 (22,8)	2,1 (4,1)	-1,3 (-10,9; 8,2) 0,784	-0,1 (-0,6; 0,4)	
Hirnmetastasen									0,709
ja	38	25,4 (37,5)	4,0 (2,4)	5	13,3 (29,8)	2,8 (5,9)	1,2 (-11,8; 14,2) 0,858	0,1 (-0,8; 1,0)	

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

EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
nein	178	18,5 (27,9)	-3,5 (1,7)	31	17,2 (20,9)	-2,4 (3,3)	-1,1 (-9,3; 7,1) 0,793	-0,0 (-0,4; 0,3)	
Raucher									0,123*
ja	95	19,6 (27,7)	0,8 (2,1)	19	17,5 (23,2)	1,0 (3,8)	-0,2 (-9,2; 8,7) 0,962	-0,0 (-0,5; 0,5)	
nein	114	20,2 (31,2)	0,4 (1,9)	14	14,3 (21,5)	-3,8 (4,6)	4,2 (-6,1; 14,4) 0,424	0,2 (-0,3; 0,8)	
unbekannt	7	14,3 (37,8)	-4,6 (4,1)	3	22,2 (19,2)	8,4 (6,7)	-13,0 (-28,5; 2,5) 0,099	-1,1 (-2,4; 0,2)	
Serumspiegel der LDH I									0,324
≤ ULN	109	19,0 (28,5)	0,9 (1,9)	20	18,3 (22,9)	-0,2 (3,7)	1,1 (-7,6; 9,7) 0,811	0,1 (-0,4; 0,5)	
> ULN	107	20,6 (31,3)	-0,7 (2,0)	16	14,6 (21,0)	2,5 (4,1)	-3,2 (-12,7; 6,3) 0,507	-0,2 (-0,7; 0,4)	
Serumspiegel der LDH II									0,650
≤ 2 * ULN	184	20,8 (30,7)	-0,2 (1,8)	28	16,7 (21,3)	0,8 (3,5)	-1,0 (-9,3; 7,3) 0,814	-0,0 (-0,4; 0,4)	
> 2 * ULN	32	13,5 (23,7)	2,8 (2,7)	8	16,7 (25,2)	1,4 (5,0)	1,4 (-10,1; 12,9) 0,810	0,1 (-0,7; 0,9)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,327
III	10	23,3 (27,4)	-7,9 (4,1)	1	33,3 (N.A.)	6,3 (13,9)	-14,2 (-42,6; 14,2) 0,326	-1,0 (-2,9; 0,9)	
IV	206	19,6 (30,0)	0,4 (1,8)	35	16,2 (21,9)	0,7 (3,3)	-0,4 (-8,4; 7,6) 0,927	-0,0 (-0,4; 0,3)	

EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalyse nach Raucher ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Keine der Subgruppen zeigten statistisch signifikante Ergebnisse.

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

4.3.1.3.5.2.3 Subgruppenanalysen für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen für Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	70,8 (20,4)	1,1 (1,5)	36	62,5 (21,2)	-6,1 (3,0)	7,1 (0,2; 14,0) 0,043	0,3 (-0,0; 0,7)	
PD-L1 Status									0,676
positiv	110	72,8 (19,3)	1,5 (1,6)	16	62,0 (19,0)	-6,5 (3,6)	8,0 (-0,0; 16,1) 0,051	0,5 (-0,0; 1,0)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	68,7 (21,4)	0,6 (1,8)	20	62,9 (23,3)	-5,6 (3,7)	6,2 (-2,1; 14,4) 0,144	0,3 (-0,1; 0,8)	
BRAF Status									0,053*
BRAF-Mutation positiv	45	64,3 (23,6)	3,7 (2,1)	11	68,2 (17,8)	-9,5 (4,1)	13,2 (4,0; 22,4) 0,005	0,9 (0,3; 1,6)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	72,5 (19,2)	-1,0 (1,5)	25	60,0 (22,4)	-4,7 (3,4)	3,7 (-4,0; 11,4) 0,346	0,2 (-0,2; 0,6)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,712
ja	87	72,5 (19,1)	3,4 (1,7)	11	71,2 (20,2)	-2,7 (4,0)	6,1 (-2,5; 14,8) 0,164	0,4 (-0,2; 1,0)	
nein	129	69,6 (21,3)	-1,3 (1,7)	25	58,7 (20,9)	-9,1 (3,6)	7,9 (-0,1; 15,8) 0,053	0,4 (-0,0; 0,8)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,745
M0 / M1a / M1b	56	72,5 (20,9)	1,0 (2,1)	10	75,8 (16,4)	-7,2 (4,5)	8,2 (-1,3; 17,7) 0,090	0,5 (-0,1; 1,2)	

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

EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
M1c	160	70,2 (20,3)	1,0 (1,6)	26	57,4 (20,9)	-5,6 (3,4)	6,6 (-1,1; 14,2) 0,093	0,3 (-0,1; 0,8)	
Altersgruppe I									0,285
< 65 Jahre	146	70,0 (20,5)	0,9 (1,6)	18	66,2 (22,6)	-8,5 (3,7)	9,4 (1,3; 17,5) 0,023	0,5 (0,0; 1,0)	
≥ 65 Jahre	70	72,5 (20,2)	0,8 (1,9)	18	58,8 (19,7)	-3,8 (3,6)	4,6 (-3,8; 12,9) 0,282	0,3 (-0,2; 0,8)	
Altersgruppe II									0,591
< 65 Jahre	146	70,0 (20,5)	1,1 (1,6)	18	66,2 (22,6)	-8,4 (3,7)	9,4 (1,3; 17,5) 0,022	0,5 (0,0; 1,0)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	70,8 (22,0)	3,2 (2,2)	12	56,3 (22,2)	-1,2 (4,3)	4,5 (-5,1; 14,1) 0,362	0,3 (-0,3; 0,9)	
≥ 75 Jahre	30	74,7 (17,7)	-2,1 (2,4)	6	63,9 (13,6)	-7,7 (5,3)	5,6 (-6,1; 17,2) 0,347	0,4 (-0,4; 1,3)	
Geschlecht									0,687
männlich	140	71,0 (19,9)	1,6 (1,6)	25	57,3 (20,9)	-6,4 (3,7)	8,0 (-0,1; 16,1) 0,053	0,4 (-0,0; 0,8)	
weiblich	76	70,4 (21,6)	0,5 (1,8)	11	74,2 (17,7)	-5,6 (3,9)	6,1 (-2,5; 14,7) 0,166	0,4 (-0,2; 1,0)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	70,9 (20,5)	1,1 (1,5)	36	62,5 (21,2)	-6,0 (3,0)	7,1 (0,2; 14,0) 0,044	0,3 (-0,0; 0,7)	
afroamerikanisch	1	66,7 (N.A.)	10,0 (14,0)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	58,3 (11,8)	7,1 (7,8)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	

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

EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	70,9 (20,5)	1,1 (1,5)	36	62,5 (21,2)	-6,0 (3,0)	7,1 (0,2; 14,0) 0,044	0,3 (-0,0; 0,7)	
andere	3	61,1 (9,6)	7,8 (6,9)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,588
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	70,3 (21,0)	-1,7 (1,7)	15	64,4 (17,7)	-9,8 (3,6)	8,2 (0,3; 16,0) 0,042	0,4 (-0,1; 1,0)	
USA	84	71,6 (19,7)	3,8 (1,7)	21	61,1 (23,8)	-2,0 (3,9)	5,7 (-2,9; 14,3) 0,191	0,3 (-0,1; 0,8)	
Region II									0,427
West-Europa	115	70,7 (20,1)	-1,8 (1,7)	13	62,2 (17,9)	-10,9 (3,7)	9,1 (1,0; 17,1) 0,027	0,5 (-0,1; 1,1)	
Kanada	15	68,3 (27,1)	-2,3 (3,7)	2	79,2 (5,9)	1,8 (10,3)	-4,1 (-25,8; 17,7) 0,713	-0,3 (-1,7; 1,1)	
Rest der Welt	2	62,5 (29,5)	0,4 (8,0)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	71,6 (19,7)	3,6 (1,8)	21	61,1 (23,8)	-1,7 (3,9)	5,3 (-3,3; 13,9) 0,225	0,3 (-0,2; 0,8)	
ECOG Performance Status									0,384
0	142	73,9 (20,5)	2,5 (1,6)	17	75,0 (14,7)	-6,2 (3,5)	8,7 (0,9; 16,5) 0,028	0,5 (-0,0; 1,0)	
1	74	64,8 (18,9)	-0,4 (1,8)	19	51,3 (20,1)	-5,1 (4,0)	4,7 (-4,1; 13,5) 0,293	0,3 (-0,2; 0,8)	
Hirnmetastasen									0,668

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

EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
ja	38	68,0 (19,9)	0,2 (2,2)	5	65,0 (19,0)	-4,6 (6,0)	4,8 (-8,0; 17,6) 0,465	0,4 (-0,6; 1,3)	
nein	178	71,4 (20,5)	1,8 (1,4)	31	62,1 (21,8)	-5,8 (3,1)	7,5 (0,4; 14,6) 0,039	0,4 (0,0; 0,8)	
Raucher									0,605
ja	95	70,3 (19,4)	1,0 (1,8)	19	58,3 (24,5)	-5,1 (3,6)	6,1 (-1,9; 14,1) 0,137	0,3 (-0,1; 0,8)	
nein	114	70,2 (21,3)	0,9 (1,6)	14	64,9 (16,7)	-9,9 (4,5)	10,9 (1,3; 20,4) 0,026	0,6 (0,1; 1,2)	
unbekannt	7	86,9 (14,3)	3,4 (4,1)	3	77,8 (9,6)	-3,0 (6,7)	6,4 (-8,8; 21,7) 0,407	0,5 (-0,7; 1,8)	
Serumspiegel der LDH I									0,584
≤ ULN	109	71,5 (19,6)	1,6 (1,7)	20	66,7 (20,1)	-4,6 (3,5)	6,2 (-1,6; 13,9) 0,120	0,4 (-0,1; 0,8)	
> ULN	107	70,1 (21,3)	0,5 (1,7)	16	57,3 (22,1)	-8,1 (3,9)	8,6 (-0,0; 17,3) 0,051	0,5 (-0,0; 1,0)	
Serumspiegel der LDH II									0,634
≤ 2 * ULN	184	71,8 (19,3)	0,7 (1,5)	28	66,1 (19,0)	-6,0 (3,2)	6,7 (-0,5; 13,9) 0,068	0,3 (-0,1; 0,7)	
> 2 * ULN	32	65,1 (25,7)	3,2 (2,4)	8	50,0 (25,2)	-6,1 (5,0)	9,3 (-1,7; 20,4) 0,098	0,7 (-0,1; 1,4)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,706
III	10	73,3 (16,6)	-3,8 (3,9)	1	41,7 (N.A.)	-5,7 (14,2)	1,8 (-27,0; 30,7) 0,900	0,1 (-1,7; 2,0)	

EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
IV	206	70,7 (20,6)	1,2 (1,5)	35	63,1 (21,2)	-6,2 (3,0)	7,3 (0,4; 14,3) 0,038	0,3 (-0,0; 0,7)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

- (1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.
- (2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalyse nach BRAF Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Patienten mit vorhandener BRAF-Mutation zeigte sich ein statistisch signifikantes und nach Hedges' g auch klinisch relevantes Ergebnis (untere Grenze des 95 %-KI $> 0,2$) zu Gunsten von Nivolumab. Für Patienten ohne Mutation war das Ergebnis nicht signifikant.

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

Tabelle 4-168: Subgruppenanalysen für Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	82,9 (18,1)	-1,3 (1,5)	36	81,7 (18,6)	-11,7 (2,9)	10,4 (3,9; 16,8) 0,002	0,5 (0,1; 0,8)	
PD-L1 Status									0,224
Positiv	110	84,3 (18,2)	-0,4 (1,6)	16	82,9 (15,8)	-13,4 (3,6)	13,1 (5,3; 20,8) <0,001	0,8 (0,3; 1,3)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	81,4 (18,0)	-2,3 (1,8)	20	80,7 (21,0)	-9,9 (3,6)	7,6 (-0,2; 15,4) 0,057	0,4 (-0,1; 0,9)	
BRAF Status									0,303
BRAF-Mutation positiv	45	77,9 (20,1)	1,1 (2,1)	11	87,3 (16,5)	-12,7 (4,2)	13,8 (4,6; 23,0) 0,003	1,0 (0,3; 1,6)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	84,2 (17,4)	-3,3 (1,4)	25	79,2 (19,3)	-11,9 (3,3)	8,6 (1,4; 15,9) 0,020	0,5 (0,0; 0,9)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,263
Ja	87	83,6 (18,0)	0,8 (1,7)	11	89,7 (9,6)	-6,4 (4,0)	7,2 (-1,4; 15,7) 0,099	0,4 (-0,2; 1,1)	
Nein	129	82,4 (18,2)	-3,3 (1,6)	25	78,1 (20,6)	-15,8 (3,4)	12,5 (5,1; 20,0) 0,001	0,7 (0,3; 1,1)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,757
M0 / M1a / M1b	56	83,7 (18,7)	-3,2 (2,1)	10	89,3 (16,7)	-12,4 (4,5)	9,2 (-0,1; 18,6) 0,053	0,6 (-0,1; 1,3)	
M1c	160	82,6 (18,0)	-0,9 (1,5)	26	78,7 (18,8)	-11,7 (3,3)	10,8 (3,6; 18,0) 0,003	0,6 (0,1; 1,0)	
Altersgruppe I									0,295

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

EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	82,6 (18,5)	-0,5 (1,5)	18	84,1 (17,9)	-8,3 (3,7)	7,9 (0,1; 15,6) 0,047	0,4 (-0,1; 0,9)	
≥ 65 Jahre	70	83,6 (17,3)	-2,2 (1,9)	18	79,3 (19,5)	-14,9 (3,5)	12,7 (4,7; 20,6) 0,002	0,8 (0,3; 1,3)	
Altersgruppe II									0,523
< 65 Jahre	146	82,6 (18,5)	-0,3 (1,5)	18	84,1 (17,9)	-8,2 (3,6)	7,9 (0,2; 15,7) 0,044	0,4 (-0,1; 0,9)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	84,7 (19,8)	0,6 (2,2)	12	78,9 (22,0)	-12,8 (4,2)	13,4 (4,1; 22,6) 0,005	0,9 (0,3; 1,6)	
≥ 75 Jahre	30	82,2 (13,4)	-5,8 (2,4)	6	80,0 (15,2)	-18,3 (5,3)	12,6 (1,0; 24,1) 0,033	0,9 (0,0; 1,8)	
Geschlecht									0,916
Männlich	140	83,4 (17,2)	0,4 (1,6)	25	78,9 (21,1)	-10,2 (3,5)	10,6 (3,1; 18,1) 0,006	0,6 (0,1; 1,0)	
Weiblich	76	82,0 (19,7)	-3,0 (1,8)	11	87,9 (9,3)	-13,1 (3,9)	10,1 (1,5; 18,6) 0,021	0,6 (0,0; 1,3)	
Rasse I									N.M.E.
Weiß	213	83,2 (17,8)	-1,3 (1,5)	36	81,7 (18,6)	-11,7 (2,9)	10,4 (4,0; 16,8) 0,002	0,5 (0,1; 0,8)	
afroamerikanisch	1	53,3 (N.A.)	-15,3 (13,9)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Asiatisch	2	63,3 (42,4)	0,3 (8,2)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
Weiß	213	83,2 (17,8)	-1,3 (1,5)	36	81,7 (18,6)	-11,7 (2,9)	10,4 (4,0; 16,8) 0,002	0,5 (0,1; 0,8)	

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

EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Andere	3	60,0 (30,6)	-3,6 (7,2)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,030**
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	83,4 (18,9)	-3,5 (1,6)	15	83,1 (17,3)	-18,5 (3,5)	14,9 (7,3; 22,5) <0,001	0,8 (0,3; 1,4)	
USA	84	82,1 (16,9)	0,8 (1,7)	21	80,6 (19,9)	-4,2 (3,7)	5,0 (-3,1; 13,0) 0,228	0,3 (-0,2; 0,8)	
Region II									0,019**
West-Europa	115	84,1 (18,2)	-3,3 (1,7)	13	81,0 (17,6)	-19,9 (3,7)	16,6 (8,8; 24,4) <0,001	0,9 (0,4; 1,5)	
Kanada	15	78,2 (24,4)	-4,9 (3,6)	2	96,7 (4,7)	-1,8 (10,0)	-3,2 (-24,3; 17,9) 0,769	-0,2 (-1,6; 1,2)	
Rest der Welt	2	83,3 (4,7)	-13,3 (8,3)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	82,1 (16,9)	0,7 (1,7)	21	80,6 (19,9)	-4,0 (3,7)	4,7 (-3,4; 12,7) 0,257	0,3 (-0,2; 0,8)	
ECOG Performance Status									0,353
0	142	86,9 (15,8)	0,7 (1,6)	17	88,6 (13,7)	-7,9 (3,4)	8,5 (1,0; 16,0) 0,026	0,5 (-0,0; 1,0)	
1	74	75,2 (19,9)	-3,2 (1,8)	19	75,4 (20,5)	-16,0 (3,8)	12,8 (4,6; 21,1) 0,002	0,8 (0,3; 1,3)	
Hirnmetastasen									0,403
Ja	38	77,5 (19,1)	-2,7 (2,2)	5	82,7 (18,0)	-8,4 (6,0)	5,7 (-7,0; 18,4) 0,381	0,4 (-0,5; 1,3)	

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

EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Nein	178	84,0 (17,7)	-0,3 (1,4)	31	81,5 (19,0)	-11,4 (2,9)	11,1 (4,5; 17,8) 0,001	0,6 (0,2; 1,0)	
Raucher									0,874
Ja	95	81,5 (19,0)	-0,9 (1,8)	19	79,3 (21,2)	-11,1 (3,5)	10,2 (2,5; 17,9) 0,009	0,6 (0,1; 1,1)	
Nein	114	83,5 (17,5)	-2,0 (1,6)	14	82,4 (15,8)	-13,6 (4,3)	11,6 (2,5; 20,6) 0,012	0,7 (0,1; 1,2)	
Unbekannt	7	92,4 (12,4)	4,5 (4,2)	3	93,3 (11,5)	-9,8 (6,9)	14,3 (-1,4; 30,0) 0,074	1,1 (-0,2; 2,5)	
Serumspiegel der LDH I									0,678
≤ ULN	109	83,8 (17,5)	-0,2 (1,6)	20	90,3 (8,5)	-11,5 (3,5)	11,3 (3,9; 18,8) 0,003	0,7 (0,2; 1,1)	
> ULN	107	82,0 (18,7)	-2,6 (1,7)	16	70,8 (22,2)	-12,0 (3,8)	9,4 (1,1; 17,7) 0,027	0,5 (0,0; 1,1)	
Serumspiegel der LDH II									0,588
≤ 2 * ULN	184	83,3 (17,6)	-1,3 (1,5)	28	86,9 (14,0)	-12,3 (3,1)	11,1 (4,2; 17,9) 0,002	0,5 (0,1; 0,9)	
> 2 * ULN	32	80,6 (21,1)	-1,4 (2,5)	8	63,3 (22,0)	-9,4 (5,0)	8,0 (-2,9; 18,9) 0,152	0,6 (-0,2; 1,3)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,112*
III	10	76,0 (21,8)	-3,5 (4,1)	1	46,7 (N.A.)	-36,3 (14,0)	32,8 (4,5; 61,1) 0,023	2,3 (0,2; 4,4)	
IV	206	83,2 (17,9)	-1,4 (1,5)	35	82,7 (17,9)	-11,3 (2,9)	9,9 (3,4; 16,4) 0,003	0,5 (0,1; 0,8)	

EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Region I und Region II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten aus West-Europa + Kanada + Rest der Welt bzw. aus West-Europa zeigte sich ein statistisch signifikantes und nach Hedges' g klinisch relevantes Ergebnis (untere Grenze 95 %-KI $> 0,2$) zu Gunsten von Nivolumab. Für die Patienten mit AJCC-

Stadium III zeigte sich zwar ein statistisch signifikantes Ergebnis, welches aber nach Hedges' g nicht klinisch relevant war. Für alle anderen dieser Subgruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

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

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

Tabelle 4-169: Subgruppenanalysen für Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	78,5 (27,0)	-2,2 (2,1)	36	72,7 (30,4)	-9,5 (4,1)	7,3 (-2,1; 16,7) 0,129	0,2 (-0,1; 0,6)	
PD-L1 Status									0,705
positiv	110	82,3 (24,1)	-1,2 (2,2)	16	72,9 (29,7)	-9,5 (4,9)	8,4 (-2,5; 19,2) 0,133	0,4 (-0,2; 0,9)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	74,5 (29,3)	-3,4 (2,4)	20	72,5 (31,7)	-9,5 (5,0)	6,1 (-5,1; 17,4) 0,286	0,3 (-0,2; 0,7)	
BRAF Status									0,459
BRAF-Mutation positiv	45	75,9 (24,2)	-0,2 (2,8)	11	75,8 (31,1)	-10,6 (5,5)	10,4 (-2,1; 22,8) 0,102	0,5 (-0,1; 1,2)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	79,1 (27,7)	-4,0 (2,0)	25	71,3 (30,6)	-9,6 (4,6)	5,6 (-5,0; 16,1) 0,300	0,2 (-0,2; 0,6)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,186*
ja	87	79,9 (25,9)	0,3 (2,3)	11	87,9 (16,8)	-2,4 (5,3)	2,7 (-8,9; 14,3) 0,645	0,1 (-0,5; 0,7)	
nein	129	77,5 (27,8)	-4,6 (2,2)	25	66,0 (32,8)	-15,5 (4,8)	10,9 (0,1; 21,8) 0,049	0,4 (0,0; 0,9)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,960
M0 / M1a / M1b	56	83,0 (24,3)	-3,6 (2,7)	10	80,0 (31,2)	-10,6 (6,0)	7,0 (-5,7; 19,8) 0,280	0,3 (-0,3; 1,0)	
M1c	160	76,9 (27,8)	-2,0 (2,1)	26	69,9 (30,2)	-9,3 (4,5)	7,4 (-3,1; 17,8) 0,166	0,3 (-0,1; 0,7)	
Altersgruppe I									0,772

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

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	75,7 (27,7)	-2,0 (2,1)	18	78,7 (31,7)	-8,3 (5,0)	6,4 (-4,6; 17,4) 0,253	0,3 (-0,2; 0,7)	
≥ 65 Jahre	70	84,3 (24,7)	-2,6 (2,6)	18	66,7 (28,6)	-10,8 (4,9)	8,1 (-3,2; 19,4) 0,159	0,4 (-0,1; 0,9)	
Altersgruppe II									0,644
< 65 Jahre	146	75,7 (27,7)	-1,7 (2,1)	18	78,7 (31,7)	-8,2 (5,0)	6,5 (-4,4; 17,4) 0,242	0,3 (-0,2; 0,7)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	81,3 (26,2)	1,3 (2,9)	12	63,9 (30,8)	-10,0 (5,7)	11,3 (-1,6; 24,2) 0,087	0,6 (-0,1; 1,2)	
≥ 75 Jahre	30	88,3 (22,4)	-7,6 (3,1)	6	72,2 (25,1)	-11,3 (7,0)	3,7 (-11,8; 19,2) 0,637	0,2 (-0,6; 1,1)	
Geschlecht									0,068*
männlich	140	79,2 (26,3)	-1,4 (2,2)	25	68,7 (32,0)	-14,0 (4,9)	12,6 (1,6; 23,6) 0,025	0,5 (0,1; 0,9)	
weiblich	76	77,2 (28,4)	-3,2 (2,4)	11	81,8 (25,2)	-4,4 (5,2)	1,2 (-10,3; 12,7) 0,842	0,1 (-0,6; 0,7)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	78,9 (26,6)	-2,3 (2,1)	36	72,7 (30,4)	-9,6 (4,1)	7,3 (-2,1; 16,8) 0,128	0,2 (-0,1; 0,6)	
afroamerikanisch	1	16,7 (N.A.)	-19,4 (18,9)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	66,7 (47,1)	-4,0 (10,2)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	78,9 (26,6)	-2,3 (2,1)	36	72,7 (30,4)	-9,6 (4,1)	7,3 (-2,1; 16,8) 0,128	0,2 (-0,1; 0,6)	

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

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
andere	3	50,0 (44,1)	-7,4 (9,1)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,566
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	77,9 (27,6)	-5,1 (2,2)	15	65,6 (35,3)	-13,9 (4,8)	8,7 (-1,9; 19,4) 0,108	0,3 (-0,2; 0,9)	
USA	84	79,4 (26,2)	0,5 (2,4)	21	77,8 (26,0)	-4,7 (5,3)	5,3 (-6,4; 17,0) 0,377	0,2 (-0,2; 0,7)	
Region II									0,550
West-Europa	115	78,7 (27,3)	-5,4 (2,3)	13	60,3 (35,1)	-15,1 (4,9)	9,7 (-1,2; 20,5) 0,080	0,4 (-0,2; 1,0)	
Kanada	15	71,1 (31,2)	-3,6 (4,9)	2	100,0 (0,0)	0,5 (13,9)	-4,0 (-33,3; 25,2) 0,787	-0,2 (-1,6; 1,2)	
Rest der Welt	2	83,3 (23,6)	-8,6 (10,6)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	79,4 (26,2)	0,4 (2,4)	21	77,8 (26,0)	-4,4 (5,3)	4,8 (-7,0; 16,5) 0,426	0,2 (-0,3; 0,7)	
ECOG Performance Status									0,594
0	142	83,5 (24,0)	0,2 (2,2)	17	81,4 (25,6)	-5,8 (4,6)	6,1 (-4,5; 16,6) 0,259	0,2 (-0,3; 0,7)	
1	74	68,9 (29,9)	-4,6 (2,5)	19	64,9 (32,8)	-13,9 (5,4)	9,3 (-2,6; 21,2) 0,127	0,4 (-0,1; 0,9)	
Hirnmetastasen									0,905
ja	38	73,2 (27,5)	-3,5 (2,9)	5	86,7 (13,9)	-10,0 (8,0)	6,4 (-10,7; 23,6) 0,462	0,4 (-0,6; 1,3)	

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

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
nein	178	79,6 (26,8)	-1,0 (1,9)	31	70,4 (31,8)	-8,5 (4,1)	7,4 (-2,3; 17,2) 0,133	0,3 (-0,1; 0,7)	
Raucher									0,896
ja	95	77,9 (27,8)	-1,6 (2,4)	19	72,8 (31,0)	-10,4 (4,8)	8,9 (-2,0; 19,8) 0,109	0,4 (-0,1; 0,9)	
nein	114	77,9 (26,8)	-3,2 (2,2)	14	71,4 (33,0)	-13,9 (6,0)	10,7 (-2,2; 23,6) 0,104	0,5 (-0,1; 1,0)	
unbekannt	7	95,2 (12,6)	6,5 (5,3)	3	77,8 (19,2)	0,8 (8,8)	5,7 (-14,3; 25,7) 0,577	0,4 (-0,9; 1,6)	
Serumspiegel der LDH I									0,602
≤ ULN	109	82,6 (24,6)	-0,6 (2,2)	20	80,8 (21,1)	-9,3 (4,7)	8,7 (-1,8; 19,2) 0,106	0,4 (-0,1; 0,9)	
> ULN	107	74,3 (28,8)	-4,4 (2,4)	16	62,5 (37,3)	-10,0 (5,2)	5,6 (-6,1; 17,3) 0,350	0,2 (-0,3; 0,8)	
Serumspiegel der LDH II									0,861
≤ 2 * ULN	184	79,3 (25,5)	-2,2 (2,1)	28	78,0 (26,5)	-9,7 (4,3)	7,5 (-2,3; 17,4) 0,135	0,3 (-0,1; 0,7)	
> 2 * ULN	32	74,0 (34,6)	-2,8 (3,3)	8	54,2 (37,5)	-9,0 (6,7)	6,2 (-8,7; 21,2) 0,414	0,3 (-0,4; 1,1)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,666
III	10	83,3 (22,2)	-3,9 (5,2)	1	0,0 (N.A.)	-19,6 (19,3)	15,7 (-23,3; 54,7) 0,430	0,9 (-1,0; 2,8)	
IV	206	78,2 (27,2)	-2,2 (2,1)	35	74,8 (28,1)	-9,4 (4,1)	7,2 (-2,3; 16,7) 0,136	0,2 (-0,1; 0,6)	

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor und Geschlecht ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für einige Subgruppen zeigte sich zwar ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, welches aber nach Hedges' g nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI $< 0,2$).

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

Tabelle 4-170: Subgruppenanalysen für Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	78,2 (20,6)	3,3 (1,4)	36	74,1 (18,3)	-2,5 (2,8)	5,8 (-0,7; 12,4) 0,082	0,3 (-0,1; 0,6)	
PD-L1 Status									0,196*
positiv	110	80,0 (20,2)	4,2 (1,5)	16	75,0 (19,5)	-4,0 (3,3)	8,2 (0,7; 15,7) 0,032	0,5 (-0,0; 1,0)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	76,3 (21,0)	2,4 (1,7)	20	73,3 (17,9)	-0,7 (3,4)	3,1 (-4,7; 10,9) 0,432	0,2 (-0,3; 0,7)	
BRAF Status									0,728
BRAF-Mutation positiv	45	76,3 (18,5)	3,4 (1,9)	11	77,3 (16,3)	-3,4 (3,8)	6,8 (-1,7; 15,3) 0,118	0,5 (-0,1; 1,2)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	78,7 (21,2)	3,3 (1,4)	25	72,7 (19,3)	-2,0 (3,2)	5,3 (-2,0; 12,6) 0,156	0,3 (-0,1; 0,7)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,953
ja	87	79,8 (19,7)	4,8 (1,6)	11	77,3 (17,9)	-1,1 (3,6)	6,0 (-2,0; 14,0) 0,142	0,4 (-0,2; 1,0)	
nein	129	77,1 (21,2)	1,8 (1,6)	25	72,7 (18,7)	-3,9 (3,3)	5,7 (-1,8; 13,3) 0,135	0,3 (-0,1; 0,8)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,704
M0 / M1a / M1b	56	80,7 (17,1)	3,1 (1,9)	10	80,0 (17,7)	-1,6 (4,1)	4,7 (-4,0; 13,5) 0,289	0,3 (-0,3; 1,0)	
M1c	160	77,3 (21,7)	3,4 (1,5)	26	71,8 (18,4)	-3,0 (3,1)	6,4 (-0,8; 13,7) 0,082	0,3 (-0,1; 0,8)	
Altersgruppe I									0,878

EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	76,2 (20,8)	3,2 (1,5)	18	83,3 (17,1)	-2,9 (3,4)	6,1 (-1,5; 13,7) 0,116	0,3 (-0,1; 0,8)	
≥ 65 Jahre	70	82,3 (19,8)	3,3 (1,8)	18	64,8 (14,7)	-2,1 (3,3)	5,5 (-2,4; 13,3) 0,172	0,4 (-0,2; 0,9)	
Altersgruppe II									0,734
< 65 Jahre	146	76,2 (20,8)	3,3 (1,5)	18	83,3 (17,1)	-2,9 (3,4)	6,2 (-1,4; 13,8) 0,111	0,3 (-0,1; 0,8)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	80,8 (23,1)	5,0 (2,0)	12	63,2 (14,8)	-2,3 (3,9)	7,3 (-1,6; 16,3) 0,108	0,6 (-0,1; 1,2)	
≥ 75 Jahre	30	84,2 (14,4)	1,2 (2,2)	6	68,1 (15,3)	-1,5 (4,8)	2,8 (-7,9; 13,4) 0,608	0,2 (-0,6; 1,1)	
Geschlecht									0,707
männlich	140	80,8 (19,0)	3,2 (1,5)	25	72,0 (19,8)	-1,9 (3,4)	5,1 (-2,6; 12,8) 0,194	0,3 (-0,1; 0,7)	
weiblich	76	73,2 (22,6)	3,5 (1,7)	11	78,8 (14,1)	-3,2 (3,5)	6,7 (-1,2; 14,6) 0,098	0,5 (-0,2; 1,1)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	78,2 (20,7)	3,3 (1,4)	36	74,1 (18,3)	-2,6 (2,8)	5,9 (-0,7; 12,4) 0,078	0,3 (-0,1; 0,6)	
afroamerikanisch	1	83,3 (N.A.)	-42,3 (12,4)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	75,0 (11,8)	8,8 (7,1)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	78,2 (20,7)	3,3 (1,5)	36	74,1 (18,3)	-2,6 (2,8)	5,9 (-0,7; 12,5) 0,080	0,3 (-0,1; 0,6)	

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

EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
andere	3	77,8 (9,6)	-3,5 (6,3)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,045**
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	77,3 (22,2)	1,5 (1,6)	15	76,7 (15,5)	-7,6 (3,2)	9,1 (1,8; 16,4) 0,014	0,5 (-0,0; 1,1)	
USA	84	79,5 (17,9)	5,0 (1,6)	21	72,2 (20,3)	3,9 (3,6)	1,1 (-7,0; 9,1) 0,790	0,1 (-0,4; 0,5)	
Region II									0,085*
West-Europa	115	77,8 (22,1)	1,6 (1,6)	13	79,5 (13,0)	-8,1 (3,3)	9,7 (2,3; 17,1) 0,010	0,6 (0,0; 1,2)	
Kanada	15	78,3 (19,6)	-0,6 (3,3)	2	58,3 (23,6)	-0,5 (9,4)	-0,0 (-19,8; 19,7) 0,997	-0,0 (-1,4; 1,4)	
Rest der Welt	2	41,7 (35,4)	1,6 (7,1)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	79,5 (17,9)	4,9 (1,6)	21	72,2 (20,3)	4,1 (3,6)	0,8 (-7,3; 8,9) 0,840	0,1 (-0,4; 0,5)	
ECOG Performance Status									0,847
0	142	78,9 (20,2)	5,1 (1,5)	17	78,4 (17,2)	-1,1 (3,2)	6,1 (-1,1; 13,4) 0,097	0,3 (-0,2; 0,8)	
1	74	76,7 (21,5)	1,6 (1,7)	19	70,2 (18,9)	-3,8 (3,7)	5,4 (-2,9; 13,6) 0,201	0,4 (-0,1; 0,9)	
Hirnmetastasen									0,963
ja	38	72,8 (23,1)	2,6 (2,0)	5	61,7 (20,1)	-3,4 (5,4)	6,1 (-5,6; 17,7) 0,306	0,5 (-0,4; 1,4)	

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

EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
nein	178	79,3 (20,0)	4,0 (1,4)	31	76,1 (17,6)	-1,8 (2,8)	5,8 (-1,0; 12,6) 0,093	0,3 (-0,1; 0,7)	
Raucher									0,217
ja	95	78,6 (19,8)	2,2 (1,7)	19	71,5 (20,1)	-1,2 (3,3)	3,3 (-4,2; 10,9) 0,386	0,2 (-0,3; 0,7)	
nein	114	76,7 (21,4)	3,5 (1,5)	14	76,2 (17,3)	-6,6 (4,1)	10,1 (1,3; 19,0) 0,025	0,6 (0,1; 1,2)	
unbekannt	7	96,4 (6,6)	9,2 (3,6)	3	80,6 (12,7)	-1,5 (5,9)	10,7 (-2,8; 24,2) 0,121	1,0 (-0,3; 2,3)	
Serumspiegel der LDH I									0,438
≤ ULN	109	79,7 (17,8)	3,1 (1,6)	20	76,7 (19,6)	-3,9 (3,2)	7,0 (-0,4; 14,3) 0,062	0,4 (-0,0; 0,9)	
> ULN	107	76,6 (23,1)	3,4 (1,6)	16	70,8 (16,7)	-0,4 (3,6)	3,8 (-4,3; 12,0) 0,353	0,2 (-0,3; 0,8)	
Serumspiegel der LDH II									0,849
≤ 2 * ULN	184	78,6 (19,1)	2,7 (1,5)	28	76,5 (17,6)	-3,6 (3,0)	6,2 (-0,6; 13,1) 0,074	0,3 (-0,1; 0,7)	
> 2 * ULN	32	75,5 (28,2)	6,9 (2,2)	8	65,6 (19,6)	1,6 (4,5)	5,3 (-4,8; 15,5) 0,304	0,4 (-0,4; 1,2)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,491
III	10	85,0 (12,9)	-1,8 (3,5)	1	66,7 (N.A.)	1,1 (12,9)	-2,9 (-29,1; 23,2) 0,826	-0,2 (-2,1; 1,6)	
IV	206	77,8 (20,9)	3,5 (1,4)	35	74,3 (18,6)	-2,6 (2,8)	6,1 (-0,5; 12,7) 0,070	0,3 (-0,1; 0,7)	

EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30

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

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1 Status und Region II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für einige Subgruppen zeigte sich zwar ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, welches aber nach Hedges' g nicht klinisch relevant war (untere Grenze 95 %-KI $< 0,2$).

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

Tabelle 4-171: Subgruppenanalysen für Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	89,4 (17,0)	-3,0 (1,3)	36	91,2 (13,5)	-0,2 (2,4)	-2,7 (-8,5; 3,1) 0,355	-0,1 (-0,5; 0,2)	
PD-L1 Status									0,110*
positiv	110	90,5 (14,9)	-2,5 (1,4)	16	91,7 (14,9)	-2,1 (2,8)	-0,4 (-6,9; 6,1) 0,909	-0,0 (-0,5; 0,5)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	88,4 (19,0)	-3,6 (1,5)	20	90,8 (12,7)	1,9 (2,9)	-5,5 (-12,2; 1,2) 0,109	-0,4 (-0,8; 0,1)	
BRAF Status									0,512
BRAF-Mutation positiv	45	90,0 (15,2)	-2,0 (1,7)	11	86,4 (18,0)	-0,8 (3,2)	-1,2 (-8,5; 6,1) 0,740	-0,1 (-0,8; 0,5)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	89,3 (17,5)	-3,9 (1,3)	25	93,3 (10,8)	-0,3 (2,7)	-3,6 (-9,9; 2,7) 0,267	-0,2 (-0,6; 0,2)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,659
ja	87	89,1 (17,2)	-1,8 (1,5)	11	93,9 (8,4)	1,7 (3,1)	-3,6 (-10,5; 3,3) 0,310	-0,3 (-0,9; 0,4)	
nein	129	89,7 (16,9)	-4,1 (1,4)	25	90,0 (15,2)	-2,0 (2,8)	-2,1 (-8,6; 4,4) 0,528	-0,1 (-0,6; 0,3)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,220
M0 / M1a / M1b	56	89,9 (13,0)	-3,3 (1,7)	10	91,7 (11,8)	2,4 (3,4)	-5,7 (-13,2; 1,8) 0,136	-0,5 (-1,1; 0,2)	
M1c	160	89,3 (18,3)	-2,7 (1,4)	26	91,0 (14,3)	-1,5 (2,7)	-1,2 (-7,5; 5,0) 0,698	-0,1 (-0,5; 0,3)	
Altersgruppe I									0,994

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

EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	89,2 (18,7)	-2,7 (1,4)	18	93,5 (11,6)	0,1 (2,9)	-2,8 (-9,3; 3,8) 0,408	-0,2 (-0,7; 0,3)	
≥ 65 Jahre	70	90,0 (12,8)	-3,4 (1,6)	18	88,9 (15,1)	-0,6 (2,8)	-2,7 (-9,4; 3,9) 0,421	-0,2 (-0,7; 0,3)	
Altersgruppe II									0,297
< 65 Jahre	146	89,2 (18,7)	-2,6 (1,3)	18	93,5 (11,6)	0,1 (2,9)	-2,7 (-9,2; 3,8) 0,418	-0,2 (-0,7; 0,3)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	92,1 (11,3)	-0,8 (1,8)	12	93,1 (13,2)	-1,1 (3,2)	0,3 (-7,2; 7,7) 0,947	0,0 (-0,6; 0,7)	
≥ 75 Jahre	30	87,2 (14,3)	-6,8 (1,9)	6	80,6 (16,4)	0,4 (4,0)	-7,2 (-16,1; 1,8) 0,117	-0,7 (-1,5; 0,2)	
Geschlecht									0,050*
männlich	140	89,6 (15,2)	-3,5 (1,4)	25	90,0 (15,2)	2,5 (2,9)	-5,9 (-12,5; 0,7) 0,079	-0,4 (-0,8; 0,1)	
weiblich	76	89,0 (20,1)	-2,4 (1,5)	11	93,9 (8,4)	-3,3 (3,0)	0,8 (-6,0; 7,6) 0,810	0,1 (-0,6; 0,7)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	89,4 (17,1)	-3,0 (1,3)	36	91,2 (13,5)	-0,2 (2,4)	-2,8 (-8,6; 3,0) 0,351	-0,1 (-0,5; 0,2)	
afroamerikanisch	1	83,3 (N.A.)	-12,7 (10,2)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	100,0 (0,0)	3,4 (6,4)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	89,4 (17,1)	-3,0 (1,3)	36	91,2 (13,5)	-0,2 (2,4)	-2,7 (-8,5; 3,1) 0,354	-0,1 (-0,5; 0,2)	

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

EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
andere	3	94,4 (9,6)	-1,1 (5,5)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,240
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	90,2 (17,9)	-3,9 (1,4)	15	87,8 (16,0)	-2,8 (2,8)	-1,2 (-7,5; 5,2) 0,721	-0,1 (-0,6; 0,5)	
USA	84	88,3 (15,5)	-2,2 (1,5)	21	93,7 (11,2)	2,8 (3,0)	-5,0 (-11,9; 1,9) 0,156	-0,4 (-0,8; 0,1)	
Region II									0,118*
West-Europa	115	90,9 (17,4)	-3,9 (1,4)	13	87,2 (16,9)	-3,7 (2,8)	-0,3 (-6,6; 6,1) 0,938	-0,0 (-0,6; 0,6)	
Kanada	15	84,4 (22,2)	-1,1 (2,8)	2	91,7 (11,8)	12,5 (7,5)	-13,6 (-29,6; 2,3) 0,094	-1,2 (-2,7; 0,2)	
Rest der Welt	2	91,7 (11,8)	-19,4 (5,7)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	88,3 (15,5)	-2,2 (1,5)	21	93,7 (11,2)	3,2 (3,0)	-5,4 (-12,3; 1,4) 0,121	-0,4 (-0,9; 0,1)	
ECOG Performance Status									0,466
0	142	90,3 (16,5)	-1,8 (1,4)	17	91,2 (12,0)	-0,1 (2,7)	-1,8 (-8,1; 4,5) 0,577	-0,1 (-0,6; 0,4)	
1	74	87,8 (17,9)	-4,2 (1,5)	19	91,2 (15,1)	0,0 (3,1)	-4,2 (-11,2; 2,8) 0,240	-0,3 (-0,8; 0,2)	
Hirnmetastasen									0,006**
ja	38	85,1 (21,1)	-5,4 (1,7)	5	86,7 (21,7)	8,1 (4,4)	-13,5 (-23,1; -3,9) 0,006	-1,2 (-2,2; -0,3)	

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

EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
nein	178	90,4 (15,9)	-1,3 (1,3)	31	91,9 (12,1)	-0,4 (2,4)	-1,0 (-6,9; 4,9) 0,750	-0,1 (-0,4; 0,3)	
Raucher									0,160*
ja	95	90,0 (15,6)	-2,3 (1,5)	19	89,5 (15,9)	2,3 (2,8)	-4,6 (-11,1; 1,9) 0,166	-0,3 (-0,8; 0,2)	
nein	114	88,6 (18,3)	-3,9 (1,4)	14	92,9 (10,8)	-3,1 (3,4)	-0,7 (-8,2; 6,8) 0,849	-0,0 (-0,6; 0,5)	
unbekannt	7	95,2 (12,6)	2,1 (3,1)	3	94,4 (9,6)	-3,9 (5,0)	6,0 (-5,6; 17,6) 0,310	0,6 (-0,6; 1,9)	
Serumspiegel der LDH I									0,791
≤ ULN	109	89,1 (16,9)	-2,6 (1,4)	20	90,8 (13,8)	-0,2 (2,8)	-2,4 (-8,8; 3,9) 0,456	-0,2 (-0,6; 0,3)	
> ULN	107	89,7 (17,2)	-3,5 (1,5)	16	91,7 (13,6)	-0,3 (3,0)	-3,3 (-10,2; 3,7) 0,355	-0,2 (-0,7; 0,3)	
Serumspiegel der LDH II									0,314
≤ 2 * ULN	184	89,7 (16,5)	-3,4 (1,3)	28	92,3 (12,4)	-1,6 (2,6)	-1,7 (-7,7; 4,3) 0,570	-0,1 (-0,5; 0,3)	
> 2 * ULN	32	88,0 (20,0)	-0,9 (2,0)	8	87,5 (17,3)	4,8 (3,7)	-5,7 (-14,2; 2,7) 0,184	-0,5 (-1,3; 0,3)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,607
III	10	95,0 (11,2)	-5,0 (3,1)	1	100,0 (N.A.)	3,1 (10,4)	-8,1 (-29,4; 13,2) 0,458	-0,8 (-2,7; 1,1)	
IV	206	89,2 (17,2)	-2,9 (1,3)	35	91,0 (13,6)	-0,3 (2,5)	-2,6 (-8,4; 3,2) 0,380	-0,1 (-0,5; 0,2)	

EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30

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

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1 Status, Geschlecht, Region II und Raucher ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigte sich ein statistisch signifikantes und nach Hedges' g klinisch relevantes Ergebnis (obere Grenze 95 %-KI $< -0,2$) zu Ungunsten von Nivolumab. Alle anderen Analysen zeigten kein statistisch signifikantes Ergebnis.

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

Tabelle 4-172: Subgruppenanalysen für Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	78,8 (24,8)	2,5 (2,0)	36	77,3 (24,3)	-10,5 (3,9)	13,0 (4,1; 21,9) 0,004	0,5 (0,1; 0,8)	
PD-L1 Status									0,481
positiv	110	80,6 (24,7)	3,6 (2,1)	16	80,2 (26,0)	-11,4 (4,7)	15,0 (4,5; 25,4) 0,005	0,7 (0,2; 1,2)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	76,9 (24,9)	1,4 (2,3)	20	75,0 (23,3)	-9,5 (4,9)	10,9 (0,2; 21,5) 0,046	0,5 (-0,0; 0,9)	
BRAF Status									0,368
BRAF-Mutation positiv	45	71,9 (26,8)	6,2 (2,7)	11	75,8 (32,8)	-10,6 (5,4)	16,8 (4,7; 28,9) 0,007	0,9 (0,2; 1,6)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	80,6 (24,0)	-0,9 (1,9)	25	78,0 (20,3)	-11,8 (4,5)	11,0 (1,0; 20,9) 0,030	0,4 (0,0; 0,9)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,092*
ja	87	84,5 (21,1)	3,8 (2,3)	11	86,4 (14,6)	-3,2 (5,2)	7,0 (-4,2; 18,3) 0,220	0,3 (-0,3; 1,0)	
nein	129	74,9 (26,4)	1,5 (2,2)	25	73,3 (26,8)	-15,9 (4,6)	17,4 (7,2; 27,6) <0,001	0,7 (0,3; 1,1)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,607
M0 / M1a / M1b	56	81,0 (24,1)	1,0 (2,7)	10	73,3 (25,1)	-9,7 (5,9)	10,7 (-1,7; 23,1) 0,090	0,5 (-0,1; 1,2)	
M1c	160	78,0 (25,1)	2,9 (2,0)	26	78,8 (24,3)	-11,1 (4,4)	14,1 (4,2; 23,9) 0,005	0,6 (0,1; 1,0)	
Altersgruppe I									0,586

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

EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	76,1 (25,7)	2,2 (2,1)	18	75,9 (25,1)	-9,2 (4,9)	11,5 (1,0; 21,9) 0,032	0,5 (-0,0; 1,0)	
≥ 65 Jahre	70	84,3 (22,1)	3,2 (2,5)	18	78,7 (24,1)	-11,5 (4,7)	14,7 (3,9; 25,4) 0,008	0,7 (0,2; 1,2)	
Altersgruppe II									0,609
< 65 Jahre	146	76,1 (25,7)	2,3 (2,1)	18	75,9 (25,1)	-9,3 (4,9)	11,5 (1,1; 22,0) 0,031	0,5 (-0,0; 1,0)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	82,5 (24,2)	5,4 (2,9)	12	76,4 (26,1)	-12,1 (5,6)	17,5 (5,1; 29,9) 0,006	0,9 (0,3; 1,6)	
≥ 75 Jahre	30	86,7 (19,3)	0,4 (3,1)	6	83,3 (21,1)	-10,1 (6,9)	10,5 (-4,8; 25,8) 0,177	0,6 (-0,3; 1,5)	
Geschlecht									0,627
männlich	140	79,6 (24,7)	3,6 (2,1)	25	70,7 (25,6)	-8,1 (4,7)	11,7 (1,3; 22,0) 0,027	0,5 (0,0; 0,9)	
weiblich	76	77,2 (25,1)	1,6 (2,4)	11	92,4 (11,5)	-13,2 (5,1)	14,7 (3,5; 26,0) 0,011	0,7 (0,1; 1,4)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	79,2 (24,4)	2,5 (2,0)	36	77,3 (24,3)	-10,6 (3,9)	13,1 (4,2; 21,9) 0,004	0,5 (0,1; 0,8)	
afroamerikanisch	1	33,3 (N.A.)	-35,2 (18,3)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	58,3 (58,9)	0,2 (10,3)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	79,2 (24,4)	2,5 (2,0)	36	77,3 (24,3)	-10,6 (3,9)	13,1 (4,2; 21,9) 0,004	0,5 (0,1; 0,8)	

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

EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
andere	3	50,0 (44,1)	-8,1 (9,1)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,051*
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	79,0 (24,7)	0,1 (2,1)	15	76,7 (31,4)	-17,9 (4,6)	18,0 (7,8; 28,2) <0,001	0,7 (0,2; 1,3)	
USA	84	78,4 (25,2)	4,7 (2,3)	21	77,8 (18,5)	-1,7 (5,0)	6,4 (-4,6; 17,5) 0,252	0,3 (-0,2; 0,8)	
Region II									0,026**
West-Europa	115	79,7 (25,1)	0,3 (2,2)	13	73,1 (32,3)	-19,7 (4,7)	20,0 (9,7; 30,4) <0,001	0,9 (0,3; 1,4)	
Kanada	15	77,8 (20,6)	-2,4 (4,8)	2	100,0 (0,0)	4,6 (13,3)	-6,9 (-35,0; 21,2) 0,629	-0,4 (-1,8; 1,0)	
Rest der Welt	2	50,0 (23,6)	-9,7 (10,6)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	78,4 (25,2)	4,5 (2,3)	21	77,8 (18,5)	-1,4 (5,0)	5,9 (-5,2; 16,9) 0,299	0,3 (-0,2; 0,7)	
ECOG Performance Status									0,210
0	142	82,6 (22,8)	3,5 (2,1)	17	80,4 (29,0)	-6,5 (4,5)	10,0 (-0,1; 20,0) 0,052	0,4 (-0,1; 0,9)	
1	74	71,4 (27,0)	1,7 (2,4)	19	74,6 (19,5)	-15,7 (5,1)	17,4 (6,2; 28,7) 0,002	0,8 (0,3; 1,3)	
Hirnmetastasen									0,267
ja	38	73,2 (29,9)	0,2 (2,8)	5	93,3 (14,9)	-4,8 (7,9)	4,9 (-11,8; 21,7) 0,562	0,3 (-0,6; 1,2)	

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

EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
nein	178	80,0 (23,5)	4,2 (1,8)	31	74,7 (24,7)	-10,1 (3,9)	14,3 (5,1; 23,4) 0,002	0,6 (0,2; 1,0)	
Raucher									0,392
ja	95	79,3 (22,4)	2,7 (2,4)	19	75,4 (29,1)	-7,6 (4,6)	10,3 (-0,1; 20,7) 0,052	0,5 (-0,0; 0,9)	
nein	114	77,3 (27,0)	1,9 (2,1)	14	81,0 (19,5)	-12,5 (5,8)	14,4 (2,1; 26,7) 0,022	0,6 (0,1; 1,2)	
unbekannt	7	95,2 (12,6)	7,2 (5,4)	3	72,2 (9,6)	-17,3 (8,8)	24,5 (4,4; 44,7) 0,017	1,5 (0,1; 2,9)	
Serumspiegel der LDH I									0,847
≤ ULN	109	80,6 (22,3)	4,5 (2,2)	20	80,8 (19,7)	-8,2 (4,6)	12,7 (2,7; 22,7) 0,013	0,6 (0,1; 1,0)	
> ULN	107	76,9 (27,2)	0,3 (2,3)	16	72,9 (29,1)	-13,6 (5,0)	13,9 (2,7; 25,0) 0,015	0,6 (0,1; 1,1)	
Serumspiegel der LDH II									0,308
≤ 2 * ULN	184	79,4 (23,9)	2,5 (2,0)	28	80,4 (19,8)	-9,0 (4,2)	11,5 (2,2; 20,8) 0,016	0,4 (0,0; 0,8)	
> 2 * ULN	32	75,0 (29,6)	3,2 (3,2)	8	66,7 (35,6)	-15,7 (6,5)	18,9 (4,5; 33,3) 0,010	1,0 (0,2; 1,8)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,701
III	10	76,7 (23,8)	-2,9 (5,2)	1	50,0 (N.A.)	-23,2 (18,6)	20,3 (-17,3; 57,8) 0,290	1,1 (-0,8; 3,1)	
IV	206	78,9 (24,9)	2,6 (2,0)	35	78,1 (24,2)	-10,4 (3,9)	13,0 (4,1; 21,9) 0,004	0,5 (0,1; 0,8)	

EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30

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

Für die Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor und Region I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten, die nicht auf eine vorherige Anti-CTLA-4-Inhibitor-Therapie angesprochen haben, sowie für Patienten aus West-Europa zeigt sich ein statistisch signifikantes und nach Hedges' g klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab (obere Grenze 95 %-KI $> 0,2$). Für Patienten aus West-Europa + Kanada + Rest der Welt zeigte sich zwar ein statistisch signifikantes, aber nicht klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab. Alle anderen Subgruppen zeigten kein statistisch signifikantes Ergebnis.

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

4.3.1.3.5.2.4 Subgruppenanalysen für Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

Tabelle 4-173: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D-Indexwert (utility score) aus CA209-037 (A3*, gemischtes MMRM)

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	0,773 (0,232)	0,027 (0,019)	36	0,730 (0,261)	-0,111 (0,038)	0,138 (0,050; 0,225) 0,002	0,501 (0,147; 0,856)	
PD-L1 Status									0,067*
Positiv	110	0,784 (0,220)	0,039 (0,020)	16	0,777 (0,234)	-0,146 (0,045)	0,185 (0,084; 0,286) <0,001	0,875 (0,343; 1,407)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	0,761 (0,244)	0,014 (0,022)	20	0,692 (0,280)	-0,071 (0,047)	0,084 (-0,020; 0,188) 0,111	0,374 (-0,103; 0,851)	
BRAF Status									0,226
BRAF-Mutation positiv	45	0,733 (0,271)	0,060 (0,026)	11	0,819 (0,137)	-0,125 (0,052)	0,185 (0,069; 0,301) 0,002	1,047 (0,368; 1,725)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	0,783 (0,220)	-0,002 (0,019)	25	0,691 (0,293)	-0,114 (0,043)	0,111 (0,014; 0,208) 0,025	0,459 (0,039; 0,880)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,110*
Ja	87	0,768 (0,225)	0,046 (0,022)	11	0,832 (0,146)	-0,039 (0,050)	0,085 (-0,023; 0,193) 0,122	0,422 (-0,203; 1,047)	
Nein	129	0,776 (0,237)	0,010 (0,021)	25	0,685 (0,289)	-0,168 (0,044)	0,178 (0,078; 0,278) <0,001	0,763 (0,328; 1,197)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,694
M0 / M1a / M1b	56	0,744 (0,273)	0,044 (0,026)	10	0,760 (0,418)	-0,079 (0,056)	0,123 (0,004; 0,241) 0,043	0,635 (-0,038; 1,309)	
M1c	160	0,783 (0,215)	0,024 (0,020)	26	0,718 (0,178)	-0,122 (0,042)	0,147 (0,050; 0,243) 0,003	0,599 (0,182; 1,016)	

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

EQ-5D EQ-5D- Index-Wert Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Altersgruppe I									0,915
< 65 Jahre	146	0,753 (0,244)	0,027 (0,020)	18	0,787 (0,232)	-0,109 (0,047)	0,136 (0,034; 0,238) 0,009	0,577 (0,085; 1,068)	
≥ 65 Jahre	70	0,814 (0,199)	0,029 (0,024)	18	0,673 (0,282)	-0,113 (0,045)	0,142 (0,037; 0,247) 0,008	0,706 (0,182; 1,230)	
Altersgruppe II									0,220
< 65 Jahre	146	0,753 (0,244)	0,027 (0,020)	18	0,787 (0,232)	-0,110 (0,046)	0,138 (0,036; 0,239) 0,008	0,585 (0,093; 1,076)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	0,810 (0,211)	0,056 (0,027)	12	0,635 (0,333)	-0,141 (0,053)	0,197 (0,077; 0,317) 0,001	1,104 (0,434; 1,773)	
≥ 75 Jahre	30	0,818 (0,186)	-0,008 (0,029)	6	0,748 (0,126)	-0,063 (0,065)	0,056 (-0,089; 0,201) 0,448	0,340 (-0,520; 1,201)	
Geschlecht									0,534
Männlich	140	0,781 (0,228)	0,040 (0,020)	25	0,704 (0,302)	-0,080 (0,046)	0,121 (0,019; 0,223) 0,020	0,507 (0,080; 0,934)	
Weiblich	76	0,758 (0,239)	0,014 (0,023)	11	0,790 (0,116)	-0,144 (0,048)	0,157 (0,050; 0,265) 0,004	0,808 (0,170; 1,446)	
Rasse I									N.M.E.
Weiß	213	0,774 (0,232)	0,027 (0,019)	36	0,730 (0,261)	-0,111 (0,037)	0,138 (0,051; 0,224) 0,002	0,511 (0,156; 0,866)	
afroamerikanisch	1	0,620 (N.A.)	-0,646 (0,172)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Asiatisch	2	0,758 (0,342)	0,030 (0,094)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	

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

EQ-5D EQ-5D- Index-Wert Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Rasse II									N.M.E.
Weiß	213	0,774 (0,232)	0,027 (0,019)	36	0,730 (0,261)	-0,111 (0,038)	0,138 (0,051; 0,225) 0,002	0,508 (0,153; 0,863)	
Andere	3	0,712 (0,255)	-0,122 (0,085)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,254
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	0,793 (0,224)	-0,006 (0,021)	15	0,751 (0,341)	-0,170 (0,044)	0,164 (0,066; 0,263) 0,001	0,701 (0,164; 1,238)	
USA	84	0,741 (0,242)	0,058 (0,022)	21	0,715 (0,193)	-0,042 (0,049)	0,100 (-0,008; 0,208) 0,069	0,482 (0,003; 0,962)	
Region II									0,234
West-Europa	115	0,802 (0,218)	-0,008 (0,021)	13	0,745 (0,367)	-0,183 (0,045)	0,175 (0,075; 0,275) <0,001	0,780 (0,202; 1,358)	
Kanada	15	0,775 (0,232)	-0,029 (0,046)	2	0,787 (0,087)	-0,029 (0,129)	-0,000 (-0,272; 0,271) 0,998	-0,002 (-1,402; 1,399)	
Rest der Welt	2	0,438 (0,356)	0,093 (0,100)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	0,741 (0,242)	0,056 (0,022)	21	0,715 (0,193)	-0,039 (0,049)	0,095 (-0,014; 0,203) 0,087	0,455 (-0,024; 0,934)	
ECOG Performance Status									0,862
0	142	0,815 (0,206)	0,054 (0,020)	17	0,820 (0,133)	-0,080 (0,043)	0,134 (0,036; 0,231) 0,007	0,568 (0,063; 1,072)	

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

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
1	74	0,691 (0,256)	0,000 (0,023)	19	0,650 (0,319)	-0,143 (0,050)	0,144 (0,034; 0,253) 0,011	0,708 (0,198; 1,218)	
Hirnmetastasen									0,212
Ja	38	0,775 (0,196)	-0,001 (0,027)	5	0,680 (0,343)	-0,054 (0,074)	0,053 (-0,106; 0,212) 0,516	0,312 (-0,606; 1,230)	
Nein	178	0,772 (0,239)	0,049 (0,018)	31	0,738 (0,251)	-0,102 (0,038)	0,151 (0,061; 0,241) <0,001	0,640 (0,255; 1,025)	
Raucher									0,180*
Ja	95	0,785 (0,191)	0,013 (0,023)	19	0,681 (0,332)	-0,096 (0,044)	0,108 (0,008; 0,209) 0,035	0,497 (0,003; 0,990)	
Nein	114	0,751 (0,262)	0,032 (0,020)	14	0,760 (0,121)	-0,186 (0,055)	0,217 (0,098; 0,337) <0,001	0,998 (0,432; 1,563)	
Unbekannt	7	0,956 (0,117)	0,075 (0,050)	3	0,897 (0,178)	-0,047 (0,082)	0,122 (-0,064; 0,309) 0,199	0,825 (-0,449; 2,099)	
Serumspiegel der LDH I									0,758
≤ ULN	109	0,799 (0,204)	0,026 (0,021)	20	0,814 (0,147)	-0,117 (0,044)	0,144 (0,045; 0,242) 0,004	0,667 (0,186; 1,148)	
> ULN	107	0,746 (0,255)	0,026 (0,022)	16	0,625 (0,332)	-0,101 (0,049)	0,126 (0,017; 0,235) 0,023	0,561 (0,034; 1,088)	
Serumspiegel der LDH II									0,613
≤ 2 * ULN	184	0,786 (0,212)	0,018 (0,019)	28	0,762 (0,262)	-0,115 (0,040)	0,134 (0,043; 0,224) 0,004	0,520 (0,121; 0,919)	
> 2 * ULN	32	0,698 (0,316)	0,081 (0,030)	8	0,619 (0,240)	-0,087 (0,062)	0,168 (0,030; 0,305) 0,017	0,953 (0,166; 1,741)	

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

EQ-5D EQ-5D-Index-Wert Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,551
III	10	0,795 (0,153)	-0,020 (0,048)	1	-0,371 (N.A.)	-0,048 (0,184)	0,029 (-0,342; 0,400) 0,878	0,173 (-1,707; 2,054)	
IV	206	0,772 (0,235)	0,028 (0,019)	35	0,761 (0,182)	-0,113 (0,038)	0,141 (0,053; 0,228) 0,002	0,523 (0,163; 0,883)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.

(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt EQ-5D-Indexwert (utility score)

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1 Status, Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor und Raucher ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppen PD-L1 positiv, kein Ansprechen auf vorherige Therapie mit CTLA-4-Inhibitor sowie Raucher zeigte sich ein statistisch signifikantes und nach Hedges' g zur Relevanzschwelle 0,2 klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab. Alle anderen dieser Subgruppen zeigten kein statistisch signifikantes Ergebnis.

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

Tabelle 4-174: Subgruppenanalysen für Endpunkt Beweglichkeit/Mobilität gemäß EQ-5D aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	1,30 (0,46)	0,02 (0,04)	36	1,42 (0,55)	0,23 (0,08)	-0,21 (-0,39; -0,03) 0,024	-0,36 (-0,71; -0,01)	
PD-L1 Status									0,976
positiv	110	1,25 (0,44)	0,00 (0,04)	16	1,38 (0,50)	0,21 (0,10)	-0,21 (-0,42; 0,00) 0,054	-0,46 (-0,99; 0,06)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	1,34 (0,48)	0,04 (0,05)	20	1,45 (0,60)	0,25 (0,10)	-0,21 (-0,43; 0,01) 0,056	-0,44 (-0,92; 0,04)	
BRAF Status									0,901
BRAF-Mutation positiv	45	1,31 (0,47)	0,02 (0,06)	11	1,18 (0,40)	0,24 (0,11)	-0,22 (-0,47; 0,02) 0,077	-0,59 (-1,25; 0,07)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	1,29 (0,46)	0,02 (0,04)	25	1,52 (0,59)	0,23 (0,09)	-0,21 (-0,41; -0,00) 0,048	-0,40 (-0,82; 0,02)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,603
ja	87	1,32 (0,47)	0,01 (0,05)	11	1,36 (0,50)	0,18 (0,11)	-0,17 (-0,40; 0,06) 0,137	-0,40 (-1,03; 0,22)	
nein	129	1,28 (0,45)	0,03 (0,04)	25	1,44 (0,58)	0,27 (0,09)	-0,24 (-0,45; -0,03) 0,026	-0,48 (-0,91; -0,05)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,659
M0 / M1a / M1b	56	1,36 (0,48)	0,09 (0,06)	10	1,30 (0,67)	0,26 (0,12)	-0,17 (-0,42; 0,08) 0,184	-0,41 (-1,08; 0,26)	
M1c	160	1,28 (0,45)	0,00 (0,04)	26	1,46 (0,51)	0,23 (0,09)	-0,23 (-0,43; -0,03) 0,027	-0,44 (-0,85; -0,02)	
Altersgruppe I									0,040**

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	1,29 (0,45)	0,02 (0,04)	18	1,39 (0,50)	0,11 (0,10)	-0,10 (-0,31; 0,12) 0,374	-0,19 (-0,68; 0,29)	
≥ 65 Jahre	70	1,31 (0,47)	-0,00 (0,05)	18	1,44 (0,62)	0,34 (0,10)	-0,34 (-0,56; -0,12) 0,002	-0,79 (-1,31; -0,26)	
Altersgruppe II									0,094*
< 65 Jahre	146	1,29 (0,45)	0,01 (0,04)	18	1,39 (0,50)	0,11 (0,10)	-0,10 (-0,31; 0,12) 0,369	-0,20 (-0,68; 0,29)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	1,30 (0,46)	-0,07 (0,06)	12	1,42 (0,67)	0,30 (0,11)	-0,37 (-0,63; -0,12) 0,004	-0,98 (-1,64; -0,32)	
≥ 75 Jahre	30	1,33 (0,48)	0,09 (0,06)	6	1,50 (0,55)	0,39 (0,14)	-0,31 (-0,61; 0,00) 0,052	-0,86 (-1,74; 0,02)	
Geschlecht									0,593
männlich	140	1,30 (0,46)	-0,03 (0,04)	25	1,44 (0,58)	0,21 (0,10)	-0,24 (-0,45; -0,03) 0,027	-0,47 (-0,90; -0,05)	
weiblich	76	1,29 (0,46)	0,07 (0,05)	11	1,36 (0,50)	0,24 (0,10)	-0,17 (-0,40; 0,05) 0,135	-0,42 (-1,05; 0,21)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	1,29 (0,46)	0,02 (0,04)	36	1,42 (0,55)	0,23 (0,08)	-0,21 (-0,40; -0,03) 0,023	-0,36 (-0,72; -0,01)	
afroamerikanisch	1	2,00 (N.A.)	0,32 (0,37)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	1,50 (0,71)	0,07 (0,21)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	1,29 (0,46)	0,02 (0,04)	36	1,42 (0,55)	0,23 (0,08)	-0,21 (-0,40; -0,03) 0,023	-0,36 (-0,72; -0,01)	

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
andere	3	1,67 (0,58)	0,13 (0,19)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,840
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	1,25 (0,43)	0,03 (0,04)	15	1,40 (0,63)	0,23 (0,09)	-0,20 (-0,41; 0,01) 0,060	-0,40 (-0,93; 0,13)	
USA	84	1,37 (0,49)	0,01 (0,05)	21	1,43 (0,51)	0,23 (0,10)	-0,23 (-0,45; 0,00) 0,052	-0,51 (-0,99; -0,03)	
Region II									0,972
West-Europa	115	1,23 (0,42)	0,03 (0,05)	13	1,46 (0,66)	0,22 (0,10)	-0,20 (-0,41; 0,01) 0,068	-0,41 (-0,99; 0,16)	
Kanada	15	1,40 (0,51)	0,09 (0,10)	2	1,00 (0,00)	0,31 (0,27)	-0,22 (-0,80; 0,35) 0,448	-0,56 (-1,97; 0,86)	
Rest der Welt	2	1,50 (0,71)	-0,02 (0,21)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	1,37 (0,49)	0,01 (0,05)	21	1,43 (0,51)	0,24 (0,10)	-0,23 (-0,46; -0,00) 0,050	-0,51 (-0,99; -0,03)	
ECOG Performance Status									0,727
0	142	1,18 (0,39)	-0,06 (0,04)	17	1,29 (0,47)	0,17 (0,09)	-0,23 (-0,43; -0,02) 0,030	-0,45 (-0,96; 0,05)	
1	74	1,51 (0,50)	0,10 (0,05)	19	1,53 (0,61)	0,29 (0,10)	-0,19 (-0,42; 0,04) 0,112	-0,43 (-0,93; 0,08)	
Hirnmetastasen									0,870
ja	38	1,32 (0,47)	0,03 (0,06)	5	1,40 (0,55)	0,22 (0,16)	-0,19 (-0,53; 0,15) 0,275	-0,52 (-1,44; 0,40)	

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

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
nein	178	1,29 (0,46)	0,01 (0,04)	31	1,42 (0,56)	0,23 (0,08)	-0,22 (-0,40; -0,03) 0,025	-0,43 (-0,81; -0,04)	
Raucher									0,464
ja	95	1,28 (0,45)	0,07 (0,05)	19	1,42 (0,61)	0,25 (0,09)	-0,18 (-0,39; 0,03) 0,102	-0,38 (-0,87; 0,11)	
nein	114	1,32 (0,47)	-0,00 (0,04)	14	1,43 (0,51)	0,32 (0,12)	-0,32 (-0,57; -0,07) 0,011	-0,69 (-1,25; -0,13)	
unbekannt	7	1,14 (0,38)	-0,09 (0,11)	3	1,33 (0,58)	0,05 (0,18)	-0,14 (-0,54; 0,26) 0,500	-0,43 (-1,67; 0,80)	
Serumspiegel der LDH I									0,386
≤ ULN	109	1,27 (0,44)	0,02 (0,04)	20	1,35 (0,49)	0,27 (0,09)	-0,25 (-0,46; -0,05) 0,017	-0,55 (-1,03; -0,07)	
> ULN	107	1,33 (0,47)	0,03 (0,05)	16	1,50 (0,63)	0,18 (0,10)	-0,15 (-0,38; 0,08) 0,203	-0,31 (-0,83; 0,21)	
Serumspiegel der LDH II									0,692
≤ 2 * ULN	184	1,27 (0,44)	0,04 (0,04)	28	1,39 (0,57)	0,26 (0,09)	-0,23 (-0,42; -0,04) 0,019	-0,42 (-0,81; -0,02)	
> 2 * ULN	32	1,47 (0,51)	-0,07 (0,07)	8	1,50 (0,53)	0,10 (0,13)	-0,17 (-0,46; 0,12) 0,251	-0,45 (-1,22; 0,32)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,131*
III	10	1,60 (0,52)	0,27 (0,10)	1	3,00 (N.A.)	-0,09 (0,38)	0,35 (-0,41; 1,11) 0,363	0,97 (-0,95; 2,90)	
IV	206	1,28 (0,45)	0,01 (0,04)	35	1,37 (0,49)	0,24 (0,08)	-0,23 (-0,41; -0,04) 0,015	-0,40 (-0,76; -0,04)	

EQ-5D Beweglichkeit/Mo- bilität Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Beweglichkeit/Mobilität gemäß EQ-5D

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

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe II und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Patienten ≥ 65 Jahre bzw. $\geq 65 - < 75$ Jahre zeigte sich ein statistisch signifikantes und zur Relevanzschwelle von -0,2 nach Hedges' g klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab. Für AJCC-Stadium IV zeigte sich ein statistisch signifikantes, aber nicht klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab. Alle anderen dieser Subgruppen zeigten kein statistisch signifikantes Ergebnis.

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

Tabelle 4-175: Subgruppenanalysen für Endpunkt Selbstversorgung gemäß EQ-5D aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	1,06 (0,25)	0,06 (0,03)	36	1,14 (0,42)	0,13 (0,05)	-0,07 (-0,18; 0,05) 0,277	-0,17 (-0,53; 0,18)	
PD-L1 Status									0,425
positiv	110	1,04 (0,19)	0,05 (0,03)	16	1,00 (0,00)	0,15 (0,06)	-0,10 (-0,24; 0,04) 0,179	-0,33 (-0,85; 0,20)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	1,09 (0,29)	0,07 (0,03)	20	1,25 (0,55)	0,10 (0,07)	-0,03 (-0,18; 0,11) 0,651	-0,10 (-0,58; 0,37)	
BRAF Status									0,276
BRAF-Mutation positiv	45	1,07 (0,25)	0,07 (0,04)	11	1,00 (0,00)	0,07 (0,07)	-0,00 (-0,17; 0,16) 0,960	-0,02 (-0,67; 0,63)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	1,06 (0,25)	0,06 (0,03)	25	1,20 (0,50)	0,16 (0,06)	-0,10 (-0,23; 0,03) 0,144	-0,30 (-0,72; 0,12)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,110*
ja	87	1,08 (0,27)	0,06 (0,03)	11	1,00 (0,00)	0,05 (0,07)	0,01 (-0,14; 0,16) 0,888	0,04 (-0,58; 0,66)	
nein	129	1,05 (0,23)	0,06 (0,03)	25	1,20 (0,50)	0,18 (0,06)	-0,12 (-0,26; 0,02) 0,081	-0,38 (-0,80; 0,05)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,477
M0 / M1a / M1b	56	1,11 (0,31)	0,07 (0,04)	10	1,20 (0,63)	0,09 (0,08)	-0,02 (-0,19; 0,14) 0,780	-0,09 (-0,75; 0,58)	
M1c	160	1,05 (0,22)	0,06 (0,03)	26	1,12 (0,33)	0,14 (0,06)	-0,09 (-0,22; 0,05) 0,199	-0,26 (-0,67; 0,16)	
Altersgruppe I									0,175*

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	1,08 (0,26)	0,05 (0,03)	18	1,06 (0,24)	0,07 (0,07)	-0,01 (-0,15; 0,13) 0,854	-0,04 (-0,53; 0,45)	
≥ 65 Jahre	70	1,04 (0,20)	0,06 (0,03)	18	1,22 (0,55)	0,18 (0,06)	-0,12 (-0,27; 0,02) 0,099	-0,43 (-0,95; 0,09)	
Altersgruppe II									0,281
< 65 Jahre	146	1,08 (0,26)	0,06 (0,03)	18	1,06 (0,24)	0,07 (0,07)	-0,01 (-0,15; 0,13) 0,843	-0,04 (-0,53; 0,44)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	1,03 (0,16)	0,04 (0,04)	12	1,25 (0,62)	0,20 (0,07)	-0,16 (-0,33; 0,01) 0,065	-0,62 (-1,27; 0,02)	
≥ 75 Jahre	30	1,07 (0,25)	0,08 (0,04)	6	1,17 (0,41)	0,14 (0,09)	-0,06 (-0,27; 0,14) 0,546	-0,27 (-1,13; 0,59)	
Geschlecht									0,693
männlich	140	1,07 (0,26)	0,05 (0,03)	25	1,20 (0,50)	0,10 (0,06)	-0,05 (-0,19; 0,09) 0,469	-0,16 (-0,58; 0,27)	
weiblich	76	1,05 (0,22)	0,07 (0,03)	11	1,00 (0,00)	0,16 (0,07)	-0,08 (-0,23; 0,07) 0,272	-0,31 (-0,94; 0,32)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	1,06 (0,24)	0,06 (0,03)	36	1,14 (0,42)	0,13 (0,05)	-0,07 (-0,18; 0,05) 0,282	-0,17 (-0,53; 0,18)	
afroamerikanisch	1	1,00 (N.A.)	-0,02 (0,25)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	1,50 (0,71)	-0,04 (0,14)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	1,06 (0,24)	0,06 (0,03)	36	1,14 (0,42)	0,13 (0,05)	-0,07 (-0,18; 0,05) 0,282	-0,17 (-0,53; 0,18)	

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
andere	3	1,33 (0,58)	-0,03 (0,12)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,678
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	1,06 (0,24)	0,09 (0,03)	15	1,13 (0,52)	0,17 (0,06)	-0,08 (-0,22; 0,06) 0,251	-0,25 (-0,78; 0,29)	
USA	84	1,07 (0,26)	0,03 (0,03)	21	1,14 (0,36)	0,08 (0,07)	-0,05 (-0,19; 0,10) 0,533	-0,16 (-0,64; 0,31)	
Region II									0,448
West-Europa	115	1,07 (0,26)	0,08 (0,03)	13	1,15 (0,55)	0,18 (0,06)	-0,10 (-0,24; 0,04) 0,168	-0,31 (-0,89; 0,26)	
Kanada	15	1,00 (0,00)	0,18 (0,06)	2	1,00 (0,00)	0,04 (0,18)	0,14 (-0,24; 0,52) 0,478	0,52 (-0,89; 1,93)	
Rest der Welt	2	1,00 (0,00)	0,19 (0,14)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	1,07 (0,26)	0,03 (0,03)	21	1,14 (0,36)	0,08 (0,07)	-0,05 (-0,19; 0,10) 0,547	-0,16 (-0,63; 0,32)	
ECOG Performance Status									0,308
0	142	1,04 (0,20)	0,02 (0,03)	17	1,00 (0,00)	0,05 (0,06)	-0,03 (-0,17; 0,10) 0,641	-0,10 (-0,60; 0,40)	
1	74	1,11 (0,31)	0,10 (0,03)	19	1,26 (0,56)	0,22 (0,07)	-0,11 (-0,27; 0,04) 0,138	-0,41 (-0,91; 0,10)	
Hirnmetastasen									0,147*
ja	38	1,08 (0,27)	0,09 (0,04)	5	1,00 (0,00)	0,02 (0,11)	0,08 (-0,15; 0,30) 0,511	0,32 (-0,60; 1,23)	

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
nein	178	1,06 (0,24)	0,04 (0,02)	31	1,16 (0,45)	0,13 (0,05)	-0,09 (-0,21; 0,03) 0,157	-0,27 (-0,65; 0,11)	
Raucher									0,213
ja	95	1,03 (0,18)	0,05 (0,03)	19	1,16 (0,50)	0,10 (0,06)	-0,04 (-0,18; 0,10) 0,563	-0,13 (-0,62; 0,35)	
nein	114	1,10 (0,30)	0,07 (0,03)	14	1,14 (0,36)	0,25 (0,08)	-0,18 (-0,34; -0,02) 0,030	-0,60 (-1,16; -0,05)	
unbekannt	7	1,00 (0,00)	-0,00 (0,07)	3	1,00 (0,00)	0,01 (0,12)	-0,01 (-0,28; 0,26) 0,935	-0,05 (-1,27; 1,17)	
Serumspiegel der LDH I									0,198*
≤ ULN	109	1,04 (0,19)	0,06 (0,03)	20	1,00 (0,00)	0,17 (0,06)	-0,11 (-0,24; 0,03) 0,118	-0,36 (-0,83; 0,12)	
> ULN	107	1,09 (0,29)	0,07 (0,03)	16	1,31 (0,60)	0,07 (0,07)	-0,00 (-0,15; 0,15) 0,961	-0,01 (-0,53; 0,51)	
Serumspiegel der LDH II									0,150*
≤ 2 * ULN	184	1,05 (0,23)	0,06 (0,03)	28	1,11 (0,42)	0,16 (0,06)	-0,10 (-0,22; 0,03) 0,127	-0,27 (-0,67; 0,12)	
> 2 * ULN	32	1,13 (0,34)	0,04 (0,04)	8	1,25 (0,46)	-0,00 (0,09)	0,04 (-0,15; 0,24) 0,659	0,17 (-0,59; 0,93)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,973
III	10	1,10 (0,32)	0,03 (0,07)	1	3,00 (N.A.)	0,10 (0,27)	-0,07 (-0,62; 0,47) 0,788	-0,31 (-2,19; 1,57)	
IV	206	1,06 (0,24)	0,06 (0,03)	35	1,09 (0,28)	0,13 (0,05)	-0,06 (-0,18; 0,05) 0,286	-0,18 (-0,53; 0,18)	

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

EQ-5D Selbstversorgung Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Selbstversorgung gemäß EQ-5D

Für die Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Altersgruppe I, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH I und Serumspiegel der LDH II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für diese Subgruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

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

Tabelle 4-176: Subgruppenanalysen für Endpunkt alltägliche Tätigkeiten gemäß EQ-5D aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EQ-5D allgemeine Tätigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	1,43 (0,56)	0,04 (0,05)	36	1,53 (0,56)	0,19 (0,09)	-0,15 (-0,36; 0,06) 0,155	-0,23 (-0,58; 0,13)	
PD-L1 Status									0,225
positiv	110	1,35 (0,50)	0,01 (0,05)	16	1,56 (0,63)	0,23 (0,10)	-0,22 (-0,46; 0,02) 0,068	-0,43 (-0,96; 0,09)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	1,50 (0,61)	0,08 (0,05)	20	1,50 (0,51)	0,15 (0,11)	-0,07 (-0,32; 0,17) 0,567	-0,13 (-0,61; 0,34)	
BRAF Status									0,474
BRAF-Mutation positiv	45	1,44 (0,59)	-0,00 (0,06)	11	1,45 (0,52)	0,21 (0,12)	-0,21 (-0,48; 0,06) 0,120	-0,51 (-1,17; 0,14)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	1,42 (0,55)	0,09 (0,05)	25	1,56 (0,58)	0,20 (0,10)	-0,12 (-0,35; 0,11) 0,322	-0,20 (-0,61; 0,22)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,133*
ja	87	1,40 (0,56)	0,00 (0,05)	11	1,27 (0,47)	0,04 (0,11)	-0,04 (-0,29; 0,21) 0,744	-0,09 (-0,71; 0,54)	
nein	129	1,44 (0,56)	0,08 (0,05)	25	1,64 (0,57)	0,32 (0,10)	-0,24 (-0,47; 0,00) 0,050	-0,42 (-0,85; 0,01)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,230
M0 / M1a / M1b	56	1,50 (0,60)	0,04 (0,06)	10	1,30 (0,48)	0,08 (0,13)	-0,04 (-0,32; 0,23) 0,765	-0,09 (-0,76; 0,57)	
M1c	160	1,40 (0,54)	0,04 (0,05)	26	1,62 (0,57)	0,25 (0,10)	-0,21 (-0,43; 0,02) 0,074	-0,35 (-0,76; 0,06)	
Altersgruppe I									0,644

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

EQ-5D allgemeine Tätigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	1,45 (0,58)	0,04 (0,05)	18	1,44 (0,62)	0,17 (0,11)	-0,12 (-0,36; 0,11) 0,308	-0,22 (-0,71; 0,27)	
≥ 65 Jahre	70	1,39 (0,52)	0,04 (0,06)	18	1,61 (0,50)	0,22 (0,10)	-0,18 (-0,43; 0,06) 0,145	-0,38 (-0,90; 0,14)	
Altersgruppe II									0,674
< 65 Jahre	146	1,45 (0,58)	0,04 (0,05)	18	1,44 (0,62)	0,16 (0,11)	-0,13 (-0,36; 0,11) 0,298	-0,22 (-0,71; 0,27)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	1,43 (0,55)	-0,04 (0,07)	12	1,67 (0,49)	0,20 (0,12)	-0,24 (-0,52; 0,04) 0,090	-0,57 (-1,21; 0,08)	
≥ 75 Jahre	30	1,33 (0,48)	0,14 (0,07)	6	1,50 (0,55)	0,25 (0,15)	-0,11 (-0,44; 0,22) 0,511	-0,29 (-1,15; 0,57)	
Geschlecht									0,680
männlich	140	1,41 (0,56)	-0,01 (0,05)	25	1,64 (0,57)	0,17 (0,11)	-0,18 (-0,42; 0,06) 0,151	-0,31 (-0,73; 0,12)	
weiblich	76	1,45 (0,55)	0,10 (0,05)	11	1,27 (0,47)	0,22 (0,11)	-0,12 (-0,37; 0,13) 0,339	-0,26 (-0,89; 0,37)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	1,42 (0,56)	0,04 (0,05)	36	1,53 (0,56)	0,20 (0,09)	-0,15 (-0,36; 0,06) 0,153	-0,23 (-0,58; 0,12)	
afroamerikanisch	1	2,00 (N.A.)	-0,15 (0,39)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	1,50 (0,71)	0,21 (0,23)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	1,42 (0,56)	0,04 (0,05)	36	1,53 (0,56)	0,20 (0,09)	-0,15 (-0,36; 0,06) 0,154	-0,23 (-0,58; 0,12)	

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

EQ-5D allgemeine Tätigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
andere	3	1,67 (0,58)	0,12 (0,20)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,400
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	1,39 (0,55)	0,08 (0,05)	15	1,47 (0,52)	0,27 (0,10)	-0,19 (-0,43; 0,04) 0,100	-0,34 (-0,88; 0,19)	
USA	84	1,49 (0,57)	0,01 (0,05)	21	1,57 (0,60)	0,10 (0,11)	-0,09 (-0,34; 0,16) 0,490	-0,18 (-0,65; 0,30)	
Region II									0,513
West-Europa	115	1,37 (0,55)	0,08 (0,05)	13	1,54 (0,52)	0,29 (0,10)	-0,21 (-0,44; 0,03) 0,080	-0,39 (-0,96; 0,18)	
Kanada	15	1,40 (0,51)	0,10 (0,10)	2	1,00 (0,00)	0,06 (0,29)	0,04 (-0,58; 0,65) 0,908	0,08 (-1,32; 1,49)	
Rest der Welt	2	2,00 (0,00)	0,10 (0,22)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	1,49 (0,57)	0,02 (0,05)	21	1,57 (0,60)	0,10 (0,11)	-0,08 (-0,34; 0,17) 0,530	-0,16 (-0,64; 0,31)	
ECOG Performance Status									0,647
0	142	1,36 (0,52)	-0,02 (0,05)	17	1,35 (0,49)	0,11 (0,10)	-0,13 (-0,36; 0,10) 0,272	-0,23 (-0,73; 0,28)	
1	74	1,55 (0,60)	0,10 (0,05)	19	1,68 (0,58)	0,29 (0,11)	-0,19 (-0,44; 0,07) 0,155	-0,39 (-0,89; 0,11)	
Hirnmetastasen									0,803
ja	38	1,47 (0,51)	0,13 (0,06)	5	1,40 (0,89)	0,24 (0,17)	-0,11 (-0,48; 0,25) 0,540	-0,29 (-1,20; 0,63)	

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

EQ-5D allgemeine Tätigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
nein	178	1,42 (0,57)	-0,04 (0,04)	31	1,55 (0,51)	0,12 (0,09)	-0,16 (-0,37; 0,06) 0,150	-0,27 (-0,65; 0,11)	
Raucher									0,856
ja	95	1,39 (0,53)	0,05 (0,05)	19	1,58 (0,61)	0,19 (0,10)	-0,14 (-0,38; 0,10) 0,241	-0,27 (-0,76; 0,22)	
nein	114	1,47 (0,58)	0,05 (0,05)	14	1,50 (0,52)	0,26 (0,13)	-0,22 (-0,49; 0,06) 0,128	-0,41 (-0,96; 0,15)	
unbekannt	7	1,14 (0,38)	-0,08 (0,12)	3	1,33 (0,58)	0,09 (0,19)	-0,17 (-0,60; 0,26) 0,429	-0,51 (-1,75; 0,74)	
Serumspiegel der LDH I									0,266
≤ ULN	109	1,42 (0,57)	0,01 (0,05)	20	1,40 (0,50)	0,11 (0,10)	-0,10 (-0,33; 0,13) 0,396	-0,19 (-0,67; 0,28)	
> ULN	107	1,43 (0,55)	0,08 (0,05)	16	1,69 (0,60)	0,31 (0,11)	-0,24 (-0,49; 0,02) 0,066	-0,45 (-0,97; 0,08)	
Serumspiegel der LDH II									0,010**
≤ 2 * ULN	184	1,41 (0,55)	0,05 (0,05)	28	1,46 (0,51)	0,12 (0,09)	-0,07 (-0,29; 0,14) 0,520	-0,11 (-0,51; 0,28)	
> 2 * ULN	32	1,50 (0,62)	0,01 (0,07)	8	1,75 (0,71)	0,47 (0,14)	-0,46 (-0,78; -0,15) 0,004	-1,12 (-1,92; -0,33)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,730
III	10	1,50 (0,53)	0,07 (0,11)	1	2,00 (N.A.)	0,08 (0,40)	-0,01 (-0,82; 0,80) 0,973	-0,04 (-1,91; 1,84)	
IV	206	1,42 (0,56)	0,04 (0,05)	35	1,51 (0,56)	0,20 (0,09)	-0,15 (-0,36; 0,06) 0,149	-0,24 (-0,59; 0,12)	

EQ-5D allgemeine Tätigkeiten Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt alltägliche Tätigkeiten gemäß EQ-5D

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

Für die Subgruppenanalyse nach Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten mit einem Serumspiegel der LDH von $> 2 * ULN$ zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab, welches nach der Relevanzschwelle von -0,2 für Hedges' g auch als klinisch relevant einzuschätzen ist. Für alle anderen Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis.

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

Tabelle 4-177: Subgruppenanalysen für Endpunkt Schmerz/körperliche Beschwerden gemäß EQ-5D aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	1,57 (0,59)	-0,11 (0,05)	36	1,72 (0,57)	-0,04 (0,09)	-0,07 (-0,29; 0,15) 0,525	-0,10 (-0,45; 0,25)	
PD-L1 Status									0,863
positiv	110	1,55 (0,58)	-0,15 (0,05)	16	1,63 (0,62)	-0,07 (0,11)	-0,08 (-0,33; 0,17) 0,520	-0,15 (-0,68; 0,37)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	1,59 (0,60)	-0,07 (0,06)	20	1,80 (0,52)	-0,01 (0,11)	-0,06 (-0,32; 0,20) 0,651	-0,11 (-0,58; 0,37)	
BRAF Status									0,281
BRAF-Mutation positiv	45	1,71 (0,63)	-0,18 (0,06)	11	1,55 (0,52)	-0,01 (0,12)	-0,17 (-0,45; 0,11) 0,244	-0,39 (-1,04; 0,27)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	1,54 (0,58)	-0,05 (0,05)	25	1,80 (0,58)	-0,03 (0,11)	-0,02 (-0,26; 0,23) 0,900	-0,03 (-0,44; 0,39)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,019**
ja	87	1,59 (0,56)	-0,15 (0,06)	11	1,45 (0,52)	-0,25 (0,12)	0,10 (-0,16; 0,37) 0,453	0,20 (-0,42; 0,82)	
nein	129	1,57 (0,61)	-0,08 (0,05)	25	1,84 (0,55)	0,13 (0,11)	-0,21 (-0,46; 0,04) 0,097	-0,36 (-0,79; 0,07)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,488
M0 / M1a / M1b	56	1,54 (0,63)	-0,11 (0,06)	10	1,60 (0,70)	-0,10 (0,13)	-0,01 (-0,30; 0,28) 0,964	-0,01 (-0,68; 0,65)	
M1c	160	1,59 (0,58)	-0,11 (0,05)	26	1,77 (0,51)	-0,01 (0,10)	-0,11 (-0,35; 0,14) 0,389	-0,17 (-0,58; 0,24)	
Altersgruppe I									0,642

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	1,64 (0,60)	-0,10 (0,05)	18	1,61 (0,61)	0,01 (0,11)	-0,11 (-0,36; 0,15) 0,408	-0,18 (-0,67; 0,31)	
≥ 65 Jahre	70	1,43 (0,55)	-0,13 (0,06)	18	1,83 (0,51)	-0,08 (0,11)	-0,05 (-0,31; 0,22) 0,729	-0,09 (-0,61; 0,42)	
Altersgruppe II									0,015**
< 65 Jahre	146	1,64 (0,60)	-0,10 (0,05)	18	1,61 (0,61)	0,02 (0,11)	-0,12 (-0,37; 0,14) 0,369	-0,19 (-0,68; 0,30)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	1,45 (0,55)	-0,20 (0,07)	12	1,83 (0,58)	0,05 (0,13)	-0,25 (-0,54; 0,04) 0,094	-0,57 (-1,22; 0,07)	
≥ 75 Jahre	30	1,40 (0,56)	-0,02 (0,07)	6	1,83 (0,41)	-0,31 (0,15)	0,29 (-0,06; 0,63) 0,107	0,71 (-0,16; 1,58)	
Geschlecht									0,228
männlich	140	1,59 (0,60)	-0,15 (0,05)	25	1,72 (0,61)	0,00 (0,11)	-0,15 (-0,41; 0,11) 0,248	-0,25 (-0,68; 0,17)	
weiblich	76	1,55 (0,57)	-0,07 (0,06)	11	1,73 (0,47)	-0,08 (0,12)	0,01 (-0,25; 0,28) 0,920	0,03 (-0,60; 0,65)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	1,57 (0,59)	-0,11 (0,05)	36	1,72 (0,57)	-0,04 (0,09)	-0,07 (-0,29; 0,15) 0,527	-0,10 (-0,45; 0,25)	
afroamerikanisch	1	2,00 (N.A.)	1,13 (0,41)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	1,50 (0,71)	-0,26 (0,24)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	1,57 (0,59)	-0,11 (0,05)	36	1,72 (0,57)	-0,04 (0,09)	-0,07 (-0,30; 0,15) 0,520	-0,10 (-0,46; 0,25)	

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

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
andere	3	1,67 (0,58)	0,09 (0,21)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,447
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	1,55 (0,57)	-0,07 (0,05)	15	1,60 (0,63)	0,04 (0,11)	-0,11 (-0,36; 0,13) 0,371	-0,19 (-0,72; 0,34)	
USA	84	1,62 (0,62)	-0,15 (0,06)	21	1,81 (0,51)	-0,13 (0,12)	-0,01 (-0,28; 0,26) 0,926	-0,02 (-0,50; 0,45)	
Region II									0,131*
West-Europa	115	1,53 (0,57)	-0,06 (0,05)	13	1,62 (0,65)	0,08 (0,11)	-0,15 (-0,39; 0,10) 0,245	-0,26 (-0,83; 0,31)	
Kanada	15	1,60 (0,63)	-0,06 (0,11)	2	1,50 (0,71)	-0,51 (0,31)	0,46 (-0,19; 1,10) 0,167	1,02 (-0,42; 2,46)	
Rest der Welt	2	2,00 (0,00)	-0,05 (0,23)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	1,62 (0,62)	-0,14 (0,06)	21	1,81 (0,51)	-0,15 (0,12)	0,01 (-0,26; 0,28) 0,942	0,02 (-0,46; 0,49)	
ECOG Performance Status									0,683
0	142	1,45 (0,55)	-0,15 (0,05)	17	1,53 (0,51)	-0,10 (0,10)	-0,05 (-0,30; 0,19) 0,676	-0,09 (-0,59; 0,41)	
1	74	1,81 (0,59)	-0,07 (0,06)	19	1,89 (0,57)	0,04 (0,12)	-0,11 (-0,38; 0,17) 0,451	-0,21 (-0,71; 0,29)	
Hirnmetastasen									0,086*
ja	38	1,55 (0,55)	-0,07 (0,07)	5	1,80 (0,84)	-0,26 (0,18)	0,20 (-0,18; 0,58) 0,306	0,48 (-0,44; 1,40)	

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
nein	178	1,58 (0,60)	-0,13 (0,05)	31	1,71 (0,53)	-0,02 (0,09)	-0,12 (-0,34; 0,11) 0,318	-0,19 (-0,57; 0,19)	
Raucher									0,657
ja	95	1,57 (0,54)	-0,09 (0,06)	19	1,79 (0,63)	-0,02 (0,11)	-0,07 (-0,32; 0,18) 0,595	-0,13 (-0,61; 0,36)	
nein	114	1,61 (0,63)	-0,12 (0,05)	14	1,71 (0,47)	0,05 (0,14)	-0,17 (-0,47; 0,13) 0,261	-0,31 (-0,86; 0,25)	
unbekannt	7	1,14 (0,38)	-0,19 (0,12)	3	1,33 (0,58)	-0,21 (0,19)	0,03 (-0,42; 0,47) 0,911	0,07 (-1,15; 1,29)	
Serumspiegel der LDH I									0,159*
≤ ULN	109	1,50 (0,55)	-0,09 (0,05)	20	1,60 (0,50)	-0,10 (0,11)	0,00 (-0,24; 0,25) 0,981	0,01 (-0,47; 0,48)	
> ULN	107	1,65 (0,62)	-0,14 (0,06)	16	1,88 (0,62)	0,04 (0,12)	-0,18 (-0,45; 0,09) 0,192	-0,32 (-0,84; 0,21)	
Serumspiegel der LDH II									0,232
≤ 2 * ULN	184	1,55 (0,56)	-0,09 (0,05)	28	1,64 (0,56)	-0,05 (0,10)	-0,04 (-0,27; 0,19) 0,740	-0,06 (-0,46; 0,34)	
> 2 * ULN	32	1,72 (0,73)	-0,21 (0,07)	8	2,00 (0,53)	0,02 (0,15)	-0,23 (-0,56; 0,11) 0,179	-0,53 (-1,30; 0,24)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,439
III	10	1,40 (0,52)	0,15 (0,12)	1	3,00 (N.A.)	0,55 (0,42)	-0,40 (-1,26; 0,45) 0,354	-1,01 (-2,93; 0,92)	
IV	206	1,58 (0,59)	-0,11 (0,05)	35	1,69 (0,53)	-0,04 (0,09)	-0,07 (-0,29; 0,15) 0,522	-0,11 (-0,46; 0,25)	

EQ-5D Schmerz/körperliche Beschwerden Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktionstests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Schmerz/körperliche Beschwerden gemäß EQ-5D

Für die Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor und Altersgruppe II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Region II, Hirnmetastasen und Serumspiegel der LDH I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für keine dieser Subgruppen zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse.

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

Tabelle 4-178: Subgruppenanalysen für Endpunkt Angst/Niedergeschlagenheit gemäß EQ-5D aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	1,37 (0,52)	-0,05 (0,05)	36	1,39 (0,49)	0,23 (0,08)	-0,28 (-0,48; -0,08) 0,007	-0,43 (-0,78; -0,07)	
PD-L1 Status									0,431
positiv	110	1,39 (0,54)	-0,05 (0,05)	16	1,31 (0,48)	0,27 (0,09)	-0,32 (-0,54; -0,10) 0,005	-0,64 (-1,17; -0,12)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	1,35 (0,50)	-0,05 (0,05)	20	1,45 (0,51)	0,19 (0,10)	-0,24 (-0,46; -0,01) 0,043	-0,46 (-0,94; 0,02)	
BRAF Status									0,867
BRAF-Mutation positiv	45	1,40 (0,54)	-0,07 (0,06)	11	1,36 (0,50)	0,20 (0,10)	-0,27 (-0,51; -0,02) 0,032	-0,70 (-1,37; -0,04)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	1,36 (0,52)	-0,03 (0,05)	25	1,40 (0,50)	0,26 (0,09)	-0,29 (-0,50; -0,07) 0,010	-0,49 (-0,91; -0,07)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,173*
ja	87	1,38 (0,53)	-0,10 (0,05)	11	1,36 (0,50)	0,26 (0,10)	-0,36 (-0,59; -0,13) 0,002	-0,78 (-1,41; -0,15)	
nein	129	1,36 (0,51)	0,00 (0,05)	25	1,40 (0,50)	0,22 (0,09)	-0,22 (-0,44; 0,00) 0,055	-0,40 (-0,83; 0,03)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,117*
M0 / M1a / M1b	56	1,45 (0,57)	-0,14 (0,06)	10	1,20 (0,42)	0,26 (0,11)	-0,40 (-0,65; -0,15) 0,002	-0,96 (-1,64; -0,27)	
M1c	160	1,34 (0,50)	-0,02 (0,05)	26	1,46 (0,51)	0,20 (0,09)	-0,22 (-0,44; -0,01) 0,040	-0,39 (-0,80; 0,02)	
Altersgruppe I									0,957

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	1,39 (0,53)	-0,03 (0,05)	18	1,22 (0,43)	0,24 (0,10)	-0,28 (-0,50; -0,05) 0,015	-0,50 (-0,99; -0,01)	
≥ 65 Jahre	70	1,33 (0,50)	-0,06 (0,05)	18	1,56 (0,51)	0,21 (0,09)	-0,27 (-0,50; -0,05) 0,019	-0,61 (-1,13; -0,09)	
Altersgruppe II									0,476
< 65 Jahre	146	1,39 (0,53)	-0,03 (0,05)	18	1,22 (0,43)	0,25 (0,10)	-0,28 (-0,50; -0,05) 0,015	-0,50 (-0,99; -0,01)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	1,33 (0,53)	-0,08 (0,06)	12	1,75 (0,45)	0,26 (0,11)	-0,34 (-0,59; -0,09) 0,008	-0,88 (-1,54; -0,23)	
≥ 75 Jahre	30	1,33 (0,48)	-0,03 (0,06)	6	1,17 (0,41)	0,12 (0,13)	-0,15 (-0,45; 0,15) 0,318	-0,43 (-1,29; 0,43)	
Geschlecht									0,025**
männlich	140	1,30 (0,46)	-0,04 (0,05)	25	1,44 (0,51)	0,12 (0,10)	-0,16 (-0,38; 0,07) 0,169	-0,29 (-0,71; 0,14)	
weiblich	76	1,50 (0,60)	-0,06 (0,05)	11	1,27 (0,47)	0,34 (0,10)	-0,41 (-0,63; -0,18) <0,001	-0,92 (-1,57; -0,28)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	1,37 (0,52)	-0,05 (0,05)	36	1,39 (0,49)	0,23 (0,08)	-0,28 (-0,48; -0,08) 0,007	-0,43 (-0,78; -0,07)	
afroamerikanisch	1	2,00 (N.A.)	0,76 (0,32)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	1,50 (0,71)	-0,08 (0,21)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	1,37 (0,52)	-0,05 (0,05)	36	1,39 (0,49)	0,23 (0,08)	-0,28 (-0,48; -0,08) 0,007	-0,43 (-0,78; -0,08)	

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
andere	3	1,67 (0,58)	0,16 (0,18)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,002**
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	1,36 (0,51)	-0,01 (0,05)	15	1,33 (0,49)	0,40 (0,09)	-0,41 (-0,62; -0,19) <0,001	-0,75 (-1,29; -0,22)	
USA	84	1,38 (0,54)	-0,08 (0,05)	21	1,43 (0,51)	0,01 (0,10)	-0,09 (-0,32; 0,15) 0,465	-0,19 (-0,66; 0,29)	
Region II									0,007**
West-Europa	115	1,34 (0,49)	-0,00 (0,05)	13	1,23 (0,44)	0,40 (0,09)	-0,40 (-0,62; -0,19) <0,001	-0,78 (-1,36; -0,21)	
Kanada	15	1,40 (0,51)	-0,04 (0,09)	2	2,00 (0,00)	0,40 (0,24)	-0,43 (-0,95; 0,08) 0,098	-1,18 (-2,64; 0,27)	
Rest der Welt	2	2,50 (0,71)	-0,14 (0,19)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	1,38 (0,54)	-0,08 (0,05)	21	1,43 (0,51)	0,01 (0,10)	-0,09 (-0,32; 0,15) 0,477	-0,18 (-0,66; 0,29)	
ECOG Performance Status									0,762
0	142	1,36 (0,52)	-0,07 (0,05)	17	1,35 (0,49)	0,20 (0,09)	-0,27 (-0,48; -0,05) 0,015	-0,48 (-0,98; 0,02)	
1	74	1,39 (0,52)	-0,03 (0,05)	19	1,42 (0,51)	0,27 (0,10)	-0,30 (-0,53; -0,06) 0,014	-0,67 (-1,18; -0,16)	
Hirnmetastasen									0,427
ja	38	1,42 (0,55)	-0,05 (0,06)	5	1,40 (0,55)	0,13 (0,14)	-0,18 (-0,50; 0,14) 0,263	-0,50 (-1,42; 0,42)	

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
nein	178	1,36 (0,52)	-0,04 (0,04)	31	1,39 (0,50)	0,25 (0,08)	-0,30 (-0,50; -0,09) 0,005	-0,51 (-0,89; -0,13)	
Raucher									0,020**
ja	95	1,38 (0,53)	-0,02 (0,05)	19	1,53 (0,51)	0,14 (0,09)	-0,16 (-0,38; 0,06) 0,156	-0,33 (-0,82; 0,16)	
nein	114	1,39 (0,52)	-0,05 (0,05)	14	1,29 (0,47)	0,33 (0,11)	-0,38 (-0,63; -0,12) 0,003	-0,75 (-1,30; -0,19)	
unbekannt	7	1,00 (0,00)	-0,21 (0,10)	3	1,00 (0,00)	0,41 (0,16)	-0,61 (-0,99; -0,24) 0,001	-2,04 (-3,56; -0,53)	
Serumspiegel der LDH I									0,129*
≤ ULN	109	1,37 (0,50)	-0,07 (0,05)	20	1,30 (0,47)	0,27 (0,09)	-0,34 (-0,56; -0,12) 0,002	-0,69 (-1,17; -0,20)	
> ULN	107	1,37 (0,54)	-0,02 (0,05)	16	1,50 (0,52)	0,16 (0,10)	-0,18 (-0,42; 0,05) 0,124	-0,36 (-0,89; 0,16)	
Serumspiegel der LDH II									0,646
≤ 2 * ULN	184	1,37 (0,53)	-0,05 (0,05)	28	1,36 (0,49)	0,24 (0,09)	-0,29 (-0,50; -0,08) 0,006	-0,47 (-0,87; -0,07)	
> 2 * ULN	32	1,38 (0,49)	-0,05 (0,07)	8	1,50 (0,53)	0,18 (0,12)	-0,23 (-0,51; 0,05) 0,107	-0,62 (-1,39; 0,15)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,985
III	10	1,30 (0,48)	-0,13 (0,10)	1	2,00 (N.A.)	0,14 (0,33)	-0,27 (-0,95; 0,41) 0,437	-0,79 (-2,69; 1,12)	
IV	206	1,37 (0,52)	-0,05 (0,05)	35	1,37 (0,49)	0,23 (0,08)	-0,28 (-0,48; -0,08) 0,007	-0,43 (-0,79; -0,07)	

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

EQ-5D Angst/Nieder- geschlagenheit Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt Angst/Niedergeschlagenheit gemäß EQ-5D

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Region I, Region II und Raucher ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Metastasierung zu Studienbeginn und Serumspiegel der LDH I ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppen Metastasierung zu Studienbeginn = M0 / M1a / M1b, weibliche Patienten, Patienten aus West-Europa + Kanada + Rest der Welt bzw. West-Europa und Patienten mit unbekanntem Raucherstatus zeigte sich ein statistisch signifikantes und nach Hedges' g zur Relevanzschwelle -0,2 klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab. Für die Patienten, die auf eine vorherige Therapie mit

einem CTLA-4-Inhibitor ansprechen und Patienten mit einem Serumspiegel der LDH \leq ULN zeigte sich ein statistisch signifikantes, aber klinisch nicht relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab. Alle anderen dieser Subgruppen zeigten kein statistisch signifikantes Ergebnis. Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-179: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) aus CA209-037 (A3*, MMRM)

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
Alle Patienten	216	72,2 (18,0)	1,6 (1,4)	36	68,1 (22,3)	-3,2 (2,8)	4,8 (-1,5; 11,0) 0,133	0,2 (-0,1; 0,6)	
PD-L1 Status									0,166*
positiv	110	72,2 (17,1)	2,8 (1,5)	16	67,3 (20,7)	-4,6 (3,3)	7,5 (0,2; 14,8) 0,045	0,5 (-0,1; 1,0)	
negativ / nicht quantifizierbar	106	72,2 (19,1)	0,2 (1,7)	20	68,7 (24,0)	-1,6 (3,4)	1,9 (-5,6; 9,4) 0,621	0,1 (-0,4; 0,6)	
BRAF Status									0,381
BRAF-Mutation positiv	45	66,3 (19,8)	3,4 (2,0)	11	72,8 (22,4)	-4,0 (3,8)	7,4 (-1,1; 15,9) 0,090	0,6 (-0,1; 1,2)	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	171	73,8 (17,3)	0,1 (1,4)	25	66,0 (22,4)	-3,3 (3,1)	3,4 (-3,6; 10,4) 0,337	0,2 (-0,2; 0,6)	
Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor									0,400
ja	87	73,7 (17,9)	3,5 (1,6)	11	73,7 (21,1)	0,8 (3,7)	2,6 (-5,3; 10,6) 0,513	0,2 (-0,4; 0,8)	
nein	129	71,2 (18,2)	-0,2 (1,6)	25	65,6 (22,8)	-6,5 (3,2)	6,3 (-0,9; 13,4) 0,086	0,4 (-0,1; 0,8)	
Metastasierung zu Studienbeginn									0,603
M0 / M1a / M1b	56	73,5 (17,1)	0,6 (1,9)	10	83,4 (14,0)	-5,8 (4,1)	6,3 (-2,4; 15,0) 0,154	0,4 (-0,2; 1,1)	
M1c	160	71,8 (18,4)	1,7 (1,5)	26	62,2 (22,3)	-2,2 (3,1)	3,9 (-3,0; 10,9) 0,264	0,2 (-0,2; 0,6)	
Altersgruppe I									0,397

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
< 65 Jahre	146	72,0 (18,1)	1,7 (1,5)	18	70,8 (24,7)	-4,8 (3,4)	6,5 (-0,8; 13,9) 0,082	0,4 (-0,1; 0,9)	
≥ 65 Jahre	70	72,6 (18,1)	1,3 (1,8)	18	65,3 (20,0)	-1,8 (3,3)	3,0 (-4,5; 10,6) 0,429	0,2 (-0,3; 0,7)	
Altersgruppe II									0,377
< 65 Jahre	146	72,0 (18,1)	1,8 (1,5)	18	70,8 (24,7)	-4,8 (3,4)	6,6 (-0,7; 14,0) 0,078	0,4 (-0,1; 0,9)	
≥ 65 - < 75 Jahre	40	71,7 (20,0)	3,4 (2,1)	12	65,5 (21,9)	-2,4 (3,9)	5,7 (-2,9; 14,4) 0,194	0,4 (-0,2; 1,1)	
≥ 75 Jahre	30	73,9 (15,4)	-1,5 (2,2)	6	65,0 (17,6)	-0,3 (4,8)	-1,2 (-11,9; 9,5) 0,829	-0,1 (-1,0; 0,8)	
Geschlecht									0,383
männlich	140	71,4 (18,0)	2,6 (1,5)	25	64,2 (24,2)	-3,8 (3,3)	6,4 (-0,8; 13,7) 0,083	0,4 (-0,1; 0,8)	
weiblich	76	73,7 (18,2)	0,4 (1,7)	11	76,8 (14,7)	-2,2 (3,6)	2,6 (-5,3; 10,5) 0,519	0,2 (-0,4; 0,8)	
Rasse I									N.M.E.
weiß	213	72,4 (18,1)	1,6 (1,4)	36	68,1 (22,3)	-3,1 (2,8)	4,7 (-1,5; 11,0) 0,136	0,2 (-0,1; 0,6)	
afroamerikanisch	1	60,0 (N.A.)	-20,0 (12,6)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
asiatisch	2	60,0 (0,0)	11,4 (7,6)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Rasse II									N.M.E.
weiß	213	72,4 (18,1)	1,6 (1,4)	36	68,1 (22,3)	-3,2 (2,8)	4,8 (-1,5; 11,0) 0,135	0,2 (-0,1; 0,6)	

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
andere	3	60,0 (0,0)	3,1 (6,6)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Region I									0,571
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	132	72,3 (18,1)	-0,7 (1,6)	15	71,0 (20,7)	-6,5 (3,3)	5,8 (-1,4; 13,0) 0,113	0,3 (-0,2; 0,9)	
USA	84	72,0 (18,1)	3,8 (1,6)	21	66,0 (23,7)	0,3 (3,5)	3,5 (-4,3; 11,2) 0,379	0,2 (-0,3; 0,7)	
Region II									0,486
West-Europa	115	72,2 (17,9)	-0,6 (1,6)	13	68,7 (21,2)	-7,1 (3,4)	6,6 (-0,8; 13,9) 0,079	0,4 (-0,2; 1,0)	
Kanada	15	73,3 (19,5)	-3,3 (3,4)	2	86,0 (8,5)	0,8 (9,3)	-4,1 (-23,7; 15,5) 0,679	-0,3 (-1,7; 1,1)	
Rest der Welt	2	70,0 (28,3)	3,0 (7,4)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.M.E. N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
USA	84	72,0 (18,1)	3,7 (1,7)	21	66,0 (23,7)	0,4 (3,5)	3,3 (-4,5; 11,0) 0,411	0,2 (-0,3; 0,7)	
ECOG Performance Status									0,461
0	142	75,4 (17,4)	2,0 (1,5)	17	78,4 (17,1)	-4,1 (3,2)	6,1 (-1,0; 13,2) 0,094	0,3 (-0,2; 0,8)	
1	74	66,1 (17,8)	1,2 (1,7)	19	58,8 (22,8)	-1,8 (3,6)	3,0 (-4,9; 10,9) 0,456	0,2 (-0,3; 0,7)	
Hirnmetastasen									0,382
ja	38	68,2 (19,1)	0,8 (2,0)	5	64,2 (19,7)	0,4 (5,5)	0,4 (-11,2; 12,0) 0,947	0,0 (-0,9; 0,9)	

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
nein	178	73,1 (17,7)	2,1 (1,3)	31	68,7 (23,0)	-3,4 (2,8)	5,5 (-1,0; 11,9) 0,095	0,3 (-0,1; 0,7)	
Raucher									0,221
ja	95	71,9 (17,2)	1,3 (1,7)	19	63,8 (25,6)	-1,6 (3,2)	2,9 (-4,4; 10,2) 0,434	0,2 (-0,3; 0,7)	
nein	114	71,8 (18,9)	1,5 (1,5)	14	71,3 (17,9)	-8,9 (4,0)	10,4 (1,8; 18,9) 0,017	0,6 (0,1; 1,2)	
unbekannt	7	82,6 (11,9)	4,9 (3,8)	3	80,0 (17,3)	1,4 (6,2)	3,6 (-10,6; 17,7) 0,622	0,3 (-0,9; 1,5)	
Serumspiegel der LDH I									0,381
≤ ULN	109	73,0 (17,5)	2,2 (1,6)	20	74,5 (19,4)	-4,1 (3,2)	6,3 (-0,8; 13,3) 0,081	0,4 (-0,1; 0,9)	
> ULN	107	71,4 (18,6)	0,6 (1,6)	16	60,0 (23,7)	-2,0 (3,6)	2,7 (-5,2; 10,5) 0,503	0,2 (-0,4; 0,7)	
Serumspiegel der LDH II									0,386
≤ 2 * ULN	184	73,2 (17,4)	1,5 (1,4)	28	72,0 (18,6)	-4,2 (3,0)	5,7 (-0,8; 12,3) 0,087	0,3 (-0,1; 0,7)	
> 2 * ULN	32	66,7 (20,7)	1,9 (2,3)	8	54,3 (29,6)	0,6 (4,6)	1,4 (-8,7; 11,4) 0,792	0,1 (-0,7; 0,9)	
Stadium der Erkrankung nach AJCC									0,899
III	10	71,1 (13,9)	-4,3 (3,7)	1	46,0 (N.A.)	-10,9 (12,7)	6,6 (-19,3; 32,4) 0,619	0,5 (-1,4; 2,4)	
IV	206	72,3 (18,3)	1,7 (1,4)	35	68,7 (22,3)	-3,2 (2,8)	4,9 (-1,4; 11,2) 0,125	0,2 (-0,1; 0,6)	

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz [95 %-KI] p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests ⁽²⁾
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) MMRM mit Behandlungsarm, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1 Status, BRAF Mutationsstatus, bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem CTLA-4-Inhibitor, Region, Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Hirnmetastasen, Serumspiegel der LDH und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 66 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab.</p> <p>(2) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>									

Fazit Endpunkt EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)

Für die Subgruppenanalyse nach PD-L1 Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten mit positivem PD-L1 Status zeigte sich ein statistisch signifikantes, aber nach Hedges' g nicht klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab (untere Grenze 95 %-KI $< 0,2$), für Patienten mit negativem PD-L1 Status zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis.

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

4.3.1.3.5.2.5 Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-180: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE aus CA209-037 (A3*) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

Jegliches UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	272	266 (97,8)	0,26 (0,16; 0,39)	55	42 (76,4)	0,49 (0,13; 0,72)	1,36 (0,98; 1,88) 0,0623	
PD-L1 Status								0,2405
positiv	134	130 (97,0)	0,20 (0,10; 0,49)	26	18 (69,2)	0,72 (0,07; 2,07)	1,65 (1,00; 2,71) 0,0430	
negativ / nicht quantifizierbar	138	136 (98,6)	0,28 (0,16; 0,43)	29	24 (82,8)	0,26 (0,07; 0,72)	1,14 (0,74; 1,77) 0,5502	
BRAF Status								0,9723
BRAF-Mutation positiv	60	58 (96,7)	0,31 (0,10; 0,49)	15	12 (80,0)	0,66 (0,03; 0,72)	1,45 (0,76; 2,77) 0,2500	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	212	208 (98,1)	0,23 (0,16; 0,43)	40	30 (75,0)	0,36 (0,10; 0,79)	1,36 (0,92; 2,00) 0,1128	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,7503
M0 / M1a / M1b	69	68 (98,6)	0,39 (0,16; 0,49)	12	9 (75,0)	0,69 (0,03; 3,45)	1,56 (0,78; 3,15) 0,2137	
M1c	203	198 (97,5)	0,20 (0,13; 0,39)	43	33 (76,7)	0,36 (0,10; 0,72)	1,32 (0,91; 1,91) 0,1362	
Altersgruppe I								0,5223
< 65 Jahre	177	173 (97,7)	0,30 (0,13; 0,46)	30	22 (73,3)	0,46 (0,07; 0,82)	1,25 (0,80; 1,95) 0,3370	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
≥ 65 Jahre	95	93 (97,9)	0,23 (0,13; 0,39)	25	20 (80,0)	0,66 (0,10; 0,79)	1,60 (0,98; 2,61) 0,0507	
Altersgruppe II								0,6248
< 65 Jahre	177	173 (97,7)	0,30 (0,13; 0,46)	30	22 (73,3)	0,46 (0,07; 0,82)	1,25 (0,80; 1,95) 0,3370	
≥ 65 - < 75 Jahre	55	54 (98,2)	0,26 (0,13; 0,49)	17	13 (76,5)	0,69 (0,03; 1,38)	1,51 (0,82; 2,78) 0,1719	
≥ 75 Jahre	40	39 (97,5)	0,21 (0,07; 0,39)	8	7 (87,5)	0,39 (0,03; 0,79)	1,74 (0,77; 3,97) 0,1793	
Altersgruppe III								0,7513
< 65 Jahre	177	173 (97,7)	0,30 (0,13; 0,46)	30	22 (73,3)	0,46 (0,07; 0,82)	1,25 (0,80; 1,95) 0,3370	
≥ 65 - < 75 Jahre	55	54 (98,2)	0,26 (0,13; 0,49)	17	13 (76,5)	0,69 (0,03; 1,38)	1,51 (0,82; 2,78) 0,1719	
≥ 75 - < 85 Jahre	36	35 (97,2)	0,23 (0,07; 0,39)	7	6 (85,7)	0,66 (0,03; 0,79)	2,14 (0,87; 5,22) 0,0885	
≥ 85 Jahre	4	4 (100,0)	0,05 (0,03; 0,95)	1	1 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,4142	
Geschlecht								0,2857
männlich	176	174 (98,9)	0,33 (0,16; 0,46)	33	28 (84,8)	0,49 (0,03; 0,76)	1,20 (0,80; 1,79) 0,3638	
weiblich	96	92 (95,8)	0,20 (0,07; 0,39)	22	14 (63,6)	0,46 (0,10; 3,45)	1,91 (1,06; 3,42) 0,0271	
Rasse I								N.A.

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
weiß	269	263 (97,8)	0,26 (0,16; 0,39)	55	42 (76,4)	0,49 (0,13; 0,72)	1,35 (0,97; 1,87) 0,0682	
afroame- rikanisch	1	1 (100,0)	0,49 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	2	2 (100,0)	0,03 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Rasse II								N.A.
weiß	269	263 (97,8)	0,26 (0,16; 0,39)	55	42 (76,4)	0,49 (0,13; 0,72)	1,35 (0,97; 1,87) 0,0682	
andere	3	3 (100,0)	0,03 (0,03; 0,49)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region I								0,5220
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	166	161 (97,0)	0,23 (0,16; 0,46)	26	20 (76,9)	0,49 (0,03; 1,38)	1,28 (0,80; 2,04) 0,2786	
USA	106	105 (99,1)	0,26 (0,10; 0,43)	29	22 (75,9)	0,46 (0,13; 0,76)	1,59 (0,99; 2,55) 0,0514	
Region II								0,4795
West-Europa	148	143 (96,6)	0,33 (0,16; 0,49)	23	18 (78,3)	0,49 (0,03; 1,38)	1,27 (0,78; 2,09) 0,3080	
Kanada	15	15 (100,0)	0,10 (0,03; 0,23)	3	2 (66,7)	0,66 (0,03; 0,66)	0,96 (0,21; 4,40) 0,9505	
Rest der Welt	3	3 (100,0)	0,03 (0,03; 0,07)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
USA	106	105 (99,1)	0,26 (0,10; 0,43)	29	22 (75,9)	0,46 (0,13; 0,76)	1,59 (0,99; 2,55) 0,0514	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
ECOG Performance Status								0,9152
0	162	157 (96,9)	0,30 (0,16; 0,46)	30	20 (66,7)	0,72 (0,03; 2,07)	1,37 (0,86; 2,20) 0,1563	
1	110	109 (99,1)	0,20 (0,10; 0,39)	25	22 (88,0)	0,36 (0,13; 0,79)	1,43 (0,90; 2,27) 0,1440	
Hirnmetastasen								0,0867*
ja	55	54 (98,2)	0,16 (0,07; 0,39)	8	6 (75,0)	0,05 (0,03; N.A.)	0,66 (0,28; 1,57) 0,3805	
nein	217	212 (97,7)	0,30 (0,16; 0,43)	47	36 (76,6)	0,69 (0,20; 0,76)	1,47 (1,03; 2,09) 0,0335	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,6670
III	11	11 (100,0)	0,46 (0,07; 0,49)	1	1 (100,0)	1,38 (N.A.; N.A.)	2,54 (0,31; 21,23) 0,3872	
IV	261	255 (97,7)	0,26 (0,16; 0,39)	54	41 (75,9)	0,49 (0,10; 0,72)	1,34 (0,96; 1,86) 0,0781	
Behandlungsdauer								0,1887*
≤ 1 Monat	37	34 (91,9)	0,20 (0,07; 0,33)	23	12 (52,2)	0,76 (0,07; N.A.)	2,13 (1,08; 4,16) 0,0196	
1 - 3 Monate	74	72 (97,3)	0,20 (0,10; 0,39)	21	19 (90,5)	0,49 (0,03; 0,72)	1,39 (0,83; 2,31) 0,1830	
3 - 6 Monate	43	43 (100,0)	0,30 (0,07; 0,49)	6	6 (100,0)	0,23 (0,03; 4,21)	1,33 (0,52; 3,43) 0,5815	
6 - 12 Monate	68	68 (100,0)	0,44 (0,13; 0,56)	5	5 (100,0)	0,72 (0,03; 3,45)	1,19 (0,48; 2,97) 0,7156	

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

Jegliches UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
> 12 Monate	50	49 (98,0)	0,43 (0,07; 0,49)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; ir = immunvermittelt; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.
 (2) Unstratifizierter Log-rank Test.
 (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.
 (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt jegliches UE

Für die Subgruppenanalysen nach Hirnmetastasen und Behandlungsdauer ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten ohne Hirnmetastasen und Patienten mit Behandlungsdauer ≤ 1 Monat zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab. Alle anderen dieser Subgruppen waren nicht signifikant.

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

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

Tabelle 4-181: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-037 (A3*) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	272	138 (50,7)	8,28 (5,42; 10,78)	55	21 (38,2)	5,59 (1,41; N.A.)	0,77 (0,48; 1,23) 0,2693	
PD-L1 Status								0,3009
positiv	134	62 (46,3)	11,37 (8,34; 18,27)	26	6 (23,1)	N.A. (5,59; N.A.)	1,04 (0,44; 2,44) 0,9286	
negativ / nicht quantifizierbar	138	76 (55,1)	5,42 (3,45; 8,21)	29	15 (51,7)	1,41 (0,72; N.A.)	0,66 (0,38; 1,17) 0,1477	
BRAF Status								0,3232
BRAF-Mutation positiv	60	32 (53,3)	4,63 (2,23; 10,15)	15	5 (33,3)	5,59 (0,69; N.A.)	1,19 (0,46; 3,08) 0,7207	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	212	106 (50,0)	8,34 (6,05; 11,56)	40	16 (40,0)	4,21 (1,25; N.A.)	0,66 (0,39; 1,14) 0,1323	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,4929
M0 / M1a / M1b	69	39 (56,5)	8,34 (4,76; 12,98)	12	6 (50,0)	4,21 (0,69; N.A.)	0,47 (0,19; 1,15) 0,0926	
M1c	203	99 (48,8)	8,28 (4,40; 10,84)	43	15 (34,9)	N.A. (1,38; N.A.)	0,92 (0,53; 1,59) 0,7463	
Altersgruppe I								0,6387
< 65 Jahre	177	90 (50,8)	7,75 (4,63; 10,78)	30	11 (36,7)	4,21 (1,38; N.A.)	0,83 (0,44; 1,56) 0,5576	

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
≥ 65 Jahre	95	48 (50,5)	8,48 (4,37; 17,74)	25	10 (40,0)	5,59 (1,25; N.A.)	0,70 (0,34; 1,41) 0,3173	
Altersgruppe II								0,3228
< 65 Jahre	177	90 (50,8)	7,75 (4,63; 10,78)	30	11 (36,7)	4,21 (1,38; N.A.)	0,83 (0,44; 1,56) 0,5576	
≥ 65 - < 75 Jahre	55	28 (50,9)	8,28 (4,37; 18,27)	17	5 (29,4)	N.A. (0,72; N.A.)	0,96 (0,35; 2,60) 0,9436	
≥ 75 Jahre	40	20 (50,0)	14,49 (2,60; N.A.)	8	5 (62,5)	1,25 (0,26; N.A.)	0,47 (0,17; 1,28) 0,1247	
Altersgruppe III								0,1874*
< 65 Jahre	177	90 (50,8)	7,75 (4,63; 10,78)	30	11 (36,7)	4,21 (1,38; N.A.)	0,83 (0,44; 1,56) 0,5576	
≥ 65 - < 75 Jahre	55	28 (50,9)	8,28 (4,37; 18,27)	17	5 (29,4)	N.A. (0,72; N.A.)	0,96 (0,35; 2,60) 0,9436	
≥ 75 - < 85 Jahre	36	19 (52,8)	4,63 (2,56; N.A.)	7	4 (57,1)	5,59 (0,53; N.A.)	0,66 (0,22; 1,97) 0,4464	
≥ 85 Jahre	4	1 (25,0)	17,74 (N.A.; N.A.)	1	1 (100,0)	0,26 (N.A.; N.A.)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,0455	
Geschlecht								0,7176
männlich	176	91 (51,7)	7,26 (4,40; 11,79)	33	14 (42,4)	N.A. (1,25; N.A.)	0,74 (0,42; 1,31) 0,2959	
weiblich	96	47 (49,0)	8,21 (5,55; 11,37)	22	7 (31,8)	5,59 (1,41; N.A.)	0,80 (0,36; 1,80) 0,5873	
Rasse I								N.A.

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
weiß	269	137 (50,9)	8,28 (5,42; 10,78)	55	21 (38,2)	5,59 (1,41; N.A.)	0,77 (0,48; 1,23) 0,2726	
afroame- rikanisch	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	2	1 (50,0)	N.A. (1,38; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Rasse II								N.A.
weiß	269	137 (50,9)	8,28 (5,42; 10,78)	55	21 (38,2)	5,59 (1,41; N.A.)	0,77 (0,48; 1,23) 0,2726	
andere	3	1 (33,3)	N.A. (1,38; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region I								0,5063
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	166	76 (45,8)	10,15 (5,42; 12,98)	26	11 (42,3)	4,21 (1,41; N.A.)	0,68 (0,36; 1,29) 0,2277	
USA	106	62 (58,5)	6,05 (3,68; 9,86)	29	10 (34,5)	N.A. (1,25; N.A.)	0,92 (0,46; 1,82) 0,8084	
Region II								0,6000
West-Europa	148	67 (45,3)	10,78 (5,59; 12,98)	23	9 (39,1)	5,59 (1,41; N.A.)	0,75 (0,37; 1,52) 0,4136	
Kanada	15	7 (46,7)	4,63 (0,56; N.A.)	3	2 (66,7)	0,66 (N.A.; N.A.)	0,20 (0,03; 1,21) 0,0724	
Rest der Welt	3	2 (66,7)	1,77 (0,49; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
USA	106	62 (58,5)	6,05 (3,68; 9,86)	29	10 (34,5)	N.A. (1,25; N.A.)	0,92 (0,46; 1,82) 0,8084	

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
ECOG Performance Status								0,6319
0	162	78 (48,1)	9,92 (6,37; 12,19)	30	9 (30,0)	N.A. (1,41; N.A.)	0,76 (0,38; 1,53) 0,4452	
1	110	60 (54,5)	3,48 (1,68; 10,15)	25	12 (48,0)	2,07 (0,92; N.A.)	0,90 (0,48; 1,70) 0,7368	
Hirnmetastasen								0,8657
ja	55	28 (50,9)	4,37 (1,87; N.A.)	8	3 (37,5)	N.A. (0,66; N.A.)	0,91 (0,27; 3,02) 0,8734	
nein	217	110 (50,7)	8,34 (6,05; 11,37)	47	18 (38,3)	5,59 (1,41; N.A.)	0,73 (0,44; 1,22) 0,2247	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,3394
III	11	6 (54,5)	18,27 (2,07; 18,27)	1	1 (100,0)	2,07 (N.A.; N.A.)	0,13 (<0,01; 1,98) 0,1215	
IV	261	132 (50,6)	8,28 (5,55; 10,78)	54	20 (37,0)	5,59 (1,41; N.A.)	0,81 (0,50; 1,30) 0,3765	
Behandlungsdauer								0,2386
≤ 1 Monat	37	25 (67,6)	0,79 (0,39; 1,25)	23	6 (26,1)	N.A. (1,25; N.A.)	3,44 (1,40; 8,47) 0,0042	
1 - 3 Monate	74	38 (51,4)	2,89 (2,07; N.A.)	21	11 (52,4)	2,07 (0,72; N.A.)	0,78 (0,39; 1,53) 0,4591	
3 - 6 Monate	43	22 (51,2)	5,42 (2,73; N.A.)	6	2 (33,3)	N.A. (0,72; N.A.)	1,75 (0,41; 7,49) 0,4462	
6 - 12 Monate	68	29 (42,6)	11,37 (10,15; N.A.)	5	2 (40,0)	N.A. (4,21; N.A.)	1,08 (0,26; 4,55) 0,9185	

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

UE Grad 3-4 Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
> 12 Monate	50	24 (48,0)	17,74 (10,78; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; ir = immunvermittelt; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.
 (2) Unstratifizierter Log-rank Test.
 (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.
 (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).

Fazit Endpunkt UE Grad 3-4

Für die Subgruppenanalyse nach Altersgruppe III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten ≥ 85 Jahre zeigte sich ein statistisches Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab. Für alle anderen dieser Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis.

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

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

Tabelle 4-182: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE aus CA209-037 (A3*) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

SUE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	272	143 (52,6)	8,28 (6,01; 10,78)	55	13 (23,6)	N.A. (5,59; N.A.)	1,40 (0,79; 2,48) 0,2519	
PD-L1 Status								0,6190
positiv	134	59 (44,0)	11,56 (9,10; 18,27)	26	5 (19,2)	N.A. (5,59; N.A.)	1,15 (0,45; 2,90) 0,7733	
negativ / nicht quantifizierbar	138	84 (60,9)	4,04 (2,56; 7,75)	29	8 (27,6)	N.A. (2,43; N.A.)	1,64 (0,79; 3,41) 0,1780	
BRAF Status								0,2040
BRAF-Mutation positiv	60	39 (65,0)	3,42 (1,77; 6,01)	15	3 (20,0)	N.A. (5,59; N.A.)	2,81 (0,86; 9,13) 0,0722	
BRAF-Mutation negativ bzw. Wildtyp	212	104 (49,1)	9,82 (7,26; 11,79)	40	10 (25,0)	N.A. (2,43; N.A.)	1,11 (0,58; 2,14) 0,7557	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,6959
M0 / M1a / M1b	69	36 (52,2)	9,82 (4,76; 18,27)	12	3 (25,0)	N.A. (0,95; N.A.)	1,05 (0,32; 3,45) 0,9397	
M1c	203	107 (52,7)	7,75 (4,04; 10,78)	43	10 (23,3)	N.A. (5,59; N.A.)	1,53 (0,80; 2,94) 0,2000	
Altersgruppe I								0,4735
< 65 Jahre	177	92 (52,0)	8,21 (5,42; 10,84)	30	6 (20,0)	N.A. (2,43; N.A.)	1,65 (0,72; 3,77) 0,2335	

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

SUE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
≥ 65 Jahre	95	51 (53,7)	8,28 (2,83; 18,27)	25	7 (28,0)	5,59 (5,59; N.A.)	1,28 (0,57; 2,87) 0,5455	
Altersgruppe II								0,3228
< 65 Jahre	177	92 (52,0)	8,21 (5,42; 10,84)	30	6 (20,0)	N.A. (2,43; N.A.)	1,65 (0,72; 3,77) 0,2335	
≥ 65 - < 75 Jahre	55	32 (58,2)	6,31 (2,30; 18,27)	17	4 (23,5)	N.A. (1,38; N.A.)	1,66 (0,57; 4,79) 0,3446	
≥ 75 Jahre	40	19 (47,5)	17,74 (2,56; 17,74)	8	3 (37,5)	5,59 (0,53; N.A.)	0,85 (0,25; 2,92) 0,7946	
Altersgruppe III								0,3569
< 65 Jahre	177	92 (52,0)	8,21 (5,42; 10,84)	30	6 (20,0)	N.A. (2,43; N.A.)	1,65 (0,72; 3,77) 0,2335	
≥ 65 - < 75 Jahre	55	32 (58,2)	6,31 (2,30; 18,27)	17	4 (23,5)	N.A. (1,38; N.A.)	1,66 (0,57; 4,79) 0,3446	
≥ 75 - < 85 Jahre	36	17 (47,2)	8,71 (2,56; N.A.)	7	3 (42,9)	5,59 (0,53; N.A.)	0,84 (0,24; 2,90) 0,7861	
≥ 85 Jahre	4	2 (50,0)	17,74 (2,33; 17,74)	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,2604
männlich	176	99 (56,3)	7,00 (3,81; 10,78)	33	7 (21,2)	N.A. (2,43; N.A.)	1,86 (0,86; 4,03) 0,1092	
weiblich	96	44 (45,8)	9,69 (6,44; 13,63)	22	6 (27,3)	N.A. (1,22; N.A.)	0,88 (0,37; 2,09) 0,7608	
Rasse I								N.A.

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

SUE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
weiß	269	142 (52,8)	8,28 (5,42; 10,78)	55	13 (23,6)	N.A. (5,59; N.A.)	1,41 (0,79; 2,50) 0,2378	
afroame- rikanisch	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	2	1 (50,0)	8,61 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Rasse II								N.A.
weiß	269	142 (52,8)	8,28 (5,42; 10,78)	55	13 (23,6)	N.A. (5,59; N.A.)	1,41 (0,79; 2,50) 0,2378	
andere	3	1 (33,3)	8,61 (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region I								0,2178
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	166	81 (48,8)	10,15 (5,42; 13,63)	26	8 (30,8)	N.A. (1,38; N.A.)	1,02 (0,49; 2,12) 0,9610	
USA	106	62 (58,5)	6,54 (3,81; 9,82)	29	5 (17,2)	N.A. (2,43; N.A.)	2,05 (0,82; 5,17) 0,1197	
Region II								0,1698*
West-Europa	148	73 (49,3)	10,15 (5,42; 13,63)	23	8 (34,8)	N.A. (1,22; N.A.)	0,91 (0,44; 1,91) 0,8117	
Kanada	15	6 (40,0)	N.A. (1,48; N.A.)	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,4071	
Rest der Welt	3	2 (66,7)	1,77 (0,49; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
USA	106	62 (58,5)	6,54 (3,81; 9,82)	29	5 (17,2)	N.A. (2,43; N.A.)	2,05 (0,82; 5,17) 0,1197	
ECOG Performance Status								0,2441

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

SUE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
0	162	80 (49,4)	9,82 (6,54; 11,56)	30	4 (13,3)	N.A. (5,59; N.A.)	1,91 (0,70; 5,25) 0,1994	
1	110	63 (57,3)	3,45 (1,71; 10,15)	25	9 (36,0)	N.A. (1,25; N.A.)	1,40 (0,69; 2,83) 0,3525	
Hirnmetastasen								0,6339
ja	55	35 (63,6)	3,48 (1,77; 6,31)	8	2 (25,0)	N.A. (0,92; N.A.)	1,92 (0,46; 8,06) 0,3631	
nein	217	108 (49,8)	10,15 (7,00; 11,56)	47	11 (23,4)	N.A. (5,59; N.A.)	1,25 (0,67; 2,35) 0,4845	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,0752*
III	11	7 (63,6)	4,76 (2,27; 18,27)	1	1 (100,0)	1,38 (N.A.; N.A.)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,0009	
IV	261	136 (52,1)	8,34 (6,05; 10,78)	54	12 (22,2)	N.A. (5,59; N.A.)	1,51 (0,83; 2,73) 0,1757	
Behandlungsdauer								0,8618
≤ 1 Monat	37	31 (83,8)	0,53 (0,43; 0,82)	23	7 (30,4)	N.A. (1,22; N.A.)	4,16 (1,82; 9,53) 0,0003	
1 - 3 Monate	74	42 (56,8)	2,56 (2,20; 3,45)	21	4 (19,0)	N.A. (2,43; N.A.)	3,02 (1,08; 8,46) 0,0266	
3 - 6 Monate	43	23 (53,5)	5,42 (3,06; 6,44)	6	1 (16,7)	N.A. (0,36; N.A.)	6,08 (0,77; 48,05) 0,0579	
6 - 12 Monate	68	22 (32,4)	11,56 (11,37; N.A.)	5	1 (20,0)	N.A. (5,59; N.A.)	1,63 (0,22; 12,15) 0,6372	
> 12 Monate	50	25 (50,0)	17,74 (9,69; 18,27)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

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

SUE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ^{(3) (4)}
<p>UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; ir = immunvermittelt; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt SUE

Für die Subgruppenanalysen nach Region II und Stadium der Erkrankung nach AJCC ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für Patienten mit AJCC-Stadium III zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, alle anderen dieser Subgruppen zeigten keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

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

Tabelle 4-183: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-037 (A3*) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
Alle Patienten	272	34 (12,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	55	3 (5,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,54 (0,47; 5,07) 0,4730	
PD-L1 Status								0,6404
positiv	134	9 (6,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	26	1 (3,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,15 (0,14; 9,30) 0,8924	
negativ / nicht quantifizierbar	138	25 (18,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	29	2 (6,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,85 (0,43; 7,90) 0,3970	
BRAF Status								0,9886
BRAF- Mutation positiv	60	8 (13,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	15	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,1835	
BRAF- Mutation negativ bzw. Wildtyp	212	26 (12,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	40	3 (7,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,00 (0,30; 3,38) 0,9962	
Metastasierung zu Studienbeginn								0,6210
M0 / M1a / M1b	69	8 (11,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	12	1 (8,3)	N.A. (2,07; N.A.)	0,84 (0,10; 7,07) 0,8750	
M1c	203	26 (12,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	43	2 (4,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,92 (0,45; 8,16) 0,3696	
Altersgruppe I								0,6932
< 65 Jahre	177	19 (10,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	30	1 (3,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,13 (0,28; 16,04) 0,4520	

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
≥ 65 Jahre	95	15 (15,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	25	2 (8,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,33 (0,30; 5,98) 0,7091	
Altersgruppe II								0,6532
< 65 Jahre	177	19 (10,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	30	1 (3,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,13 (0,28; 16,04) 0,4520	
≥ 65 - < 75 Jahre	55	6 (10,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	17	1 (5,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,21 (0,13; 10,82) 0,8654	
≥ 75 Jahre	40	9 (22,5)	N.A. (14,49; N.A.)	8	1 (12,5)	N.A. (1,41; N.A.)	1,17 (0,14; 9,56) 0,8820	
Altersgruppe III								0,6459
< 65 Jahre	177	19 (10,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	30	1 (3,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,13 (0,28; 16,04) 0,4520	
≥ 65 - < 75 Jahre	55	6 (10,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	17	1 (5,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,21 (0,13; 10,82) 0,8654	
≥ 75 - < 85 Jahre	36	9 (25,0)	N.A. (14,49; N.A.)	7	1 (14,3)	N.A. (1,41; N.A.)	1,20 (0,15; 9,71) 0,8661	
≥ 85 Jahre	4	0	N.A. (N.A.; N.A.)	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Geschlecht								0,9885
männlich	176	28 (15,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	33	3 (9,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,28 (0,38; 4,26) 0,6881	
weiblich	96	6 (6,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	22	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,3784	
Rasse I								N.A.
weiß	269	34 (12,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	55	3 (5,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,56 (0,47; 5,13) 0,4610	

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
afroame- rikanisch	1	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
asiatisch	2	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
andere	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Rasse II								N.A.
weiß	269	34 (12,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	55	3 (5,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,56 (0,47; 5,13) 0,4610	
andere	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
Region I								0,4455
West-Europa + Kanada + Rest der Welt	166	22 (13,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	26	1 (3,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,37 (0,32; 17,72) 0,3854	
USA	106	12 (11,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	29	2 (6,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,16 (0,25; 5,33) 0,8452	
Region II								0,5024
West-Europa	148	19 (12,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	23	1 (4,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,01 (0,27; 15,16) 0,4894	
Kanada	15	2 (13,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	3	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,5992	
Rest der Welt	3	1 (33,3)	N.A. (0,49; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	
USA	106	12 (11,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	29	2 (6,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,16 (0,25; 5,33) 0,8452	
ECOG Performance Status								0,9878

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

Therapie- abbruch wegen UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions- tests ^{(3) (4)}
0	162	15 (9,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	30	1 (3,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,42 (0,18; 10,99) 0,7341	
1	110	19 (17,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	25	2 (8,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,87 (0,43; 8,10) 0,3951	
Hirnmetastasen								0,9883
ja	55	10 (18,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	8	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,2504	
nein	217	24 (11,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	47	3 (6,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,00 (0,30; 3,39) 0,9996	
Stadium der Erkrankung nach AJCC								0,0221**
III	11	1 (9,1)	N.A. (3,32; N.A.)	1	1 (100,0)	2,07 (N.A.; N.A.)	<0,01 (<0,01; N.A.) 0,0009	
IV	261	33 (12,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	54	2 (3,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,34 (0,56; 9,83) 0,2325	
Behandlungsdauer								0,8629
≤ 1 Monat	37	15 (40,5)	1,25 (0,85; N.A.)	23	2 (8,7)	N.A. (1,41; N.A.)	7,22 (1,63; 31,90) 0,0025	
1 - 3 Monate	74	12 (16,2)	N.A. (3,78; N.A.)	21	1 (4,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,27 (0,42; 25,23) 0,2282	
3 - 6 Monate	43	2 (4,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	6	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,5751	
6 - 12 Monate	68	3 (4,4)	N.A. (11,56; N.A.)	5	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. 0,6263	
> 12 Monate	50	2 (4,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	0	0	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E. N.A.	

Therapieabbruch wegen UE Subgruppen	Nivo			DTIC			Nivo vs. DTIC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ^{(3) (4)}
<p>UE bis 30 Tage nach dem Behandlungsende</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; ir = immunvermittelt; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte $< 0,05$ mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>								

Fazit Endpunkt Therapieabbruch wegen UE

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

Für Patienten mit AJCC-Stadium III zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Nivolumab, für Patienten mit Stadium IV zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

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

4.3.1.3.5.2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – CA209-037

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

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

In der offenen randomisierten kontrollierten Studie CA209-037 wurde in parallelen Gruppen die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab im Vergleich zu DTIC jeweils als Monotherapie bei vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen untersucht. Aufgrund der diskutierten Verzerrungen eignet sich diese Studie nicht, um einen Zusatznutzen gemäß §35a SGB V abzuleiten (Abschnitt 4.3.1.3.4). Der Vollständigkeit halber werden im Folgenden die zusammengefassten Ergebnisse gezeigt:

Ergebnisse***Verlängerung des Überlebens (Mortalität)***

Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreien Überleben (PFS) sind nur explorativ interpretierbar. So zeigte sich in der prädefinierten Interims-Analyse zum co-primären Endpunkt OS für den Zeitraum vom 21. Dezember 2012 bis zum Datenschnitt vom 12. November 2014 beim Hypothesentest kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und DTIC. Die Studie wurde daher nicht frühzeitig gestoppt. Ein positives Ergebnis ist zudem auch wegen des Verzerrungspotenzials nicht erwartet worden. PFS wird in der Testhierarchie erst nach positivem OS getestet. Da die Analysen jedoch der EMA vertraulich zur Verfügung gestellt wurden und im EPAR veröffentlicht sind, werden die Ergebnisse hier der Vollständigkeit halber zusammengefasst.

Gesamtüberleben (OS)

Für den Endpunkt OS zeigte sich in der vorläufigen Interims-Analyse ein nicht signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und DTIC: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,80 (95 %-KI: 0,53; 1,22), $p = 0,3044$. Die mediane Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 15,47 Monate (95 %-KI: 12,39; nicht erreicht) und in der DTIC-Gruppe 11,76 Monate (95 %-KI: 6,57; nicht erreicht). Die Patienten in der Nivolumab-Gruppe wiesen daher einen medianen Überlebensvorteil von 3,71 Monaten gegenüber den Patienten in der DTIC-Gruppe auf.

Hierzu stellte das CHMP im EPAR fest (73): *“The same antibody has shown a clear survival benefit in the randomised phase 3 trial CA209066 [CA209-066, Fragestellung A2-1] and all the sensitivity analyses carried out by the applicant support the main endpoints. Even though the final analysis of OS remains to be submitted, a different profile of the curves is not expected.” ... “The CHMP considered that the ORR and PFS data results were clinically relevant for a patient population with advanced disease and which has few treatment options.”*

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die im vorliegenden Dossier präsentierte Analyse zum Endpunkt PFS bestätigt die Wirksamkeit von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten.

Für PFS gab es einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,53 (95 %-KI: 0,37; 0,75), $p = 0,0004$. Dies bedeutet, dass das Progressionsrisiko durch Nivolumab um 47 % gegenüber DTIC gesenkt wurde.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit in der Nivolumab-Gruppe betrug 3,42 Monate (95 %-KI: 2,43; 4,90) und in der DTIC-Gruppe 2,17 Monate (95 %-KI: 2,04; 3,45). Die Patienten in der Nivolumab-Gruppe wiesen daher im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 1,25 Monaten gegenüber den Patienten in der DTIC-Gruppe auf.

Zusatzanalyse: Objektive Ansprechrate (ORR)

Die im vorliegenden Dossier präsentierte Zusatzanalyse zur ORR bestätigt die Wirksamkeit von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten.

Bei der IRRC-bestätigten objektiven Ansprechrate (ORR) mit Datenschnitt vom 20. Mai 2014 gab es einen signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Während 38 der 272 Nivolumab-Patienten (14,0 %) ein Ansprechen zeigten, war dies bei keinem der 56 DTIC-Patienten der Fall (0 %). Die absolute Risikoreduktion durch Nivolumab gegenüber DTIC betrug 0,13 (95 %-KI: 0,09; 0,17), $p = 0,0037$.

Bei der Prüfarzt-bestätigten objektiven Ansprechrate (ORR) mit Datenschnitt vom 12. November 2014 gab es ebenfalls einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Während 69 der 272 Nivolumab-Patienten (25,4 %) ein Ansprechen zeigten, war dies nur bei 2 der 56 DTIC-Patienten der Fall (3,6 %). Die absolute Risikoreduktion durch Nivolumab gegenüber DTIC betrug 0,22 (95 %-KI: 0,15; 0,29), $p = 0,0003$.

Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität) Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Der Anteil der für die Analyse verwendbaren Patienten (Baselinewert und mindestens ein nachfolgender Wert vorhanden) betrug im Nivolumab-Arm 79 % und im DTIC-Arm 66 %.

Für den Endpunkt *Fatigue* gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Adjustierte mittlere Differenz Nivolumab minus DTIC: -10,0 (95 %-KI: -18,1; -1,9), $p = 0,015$. Dieser statistisch signifikante Unterschied war jedoch nicht als klinisch relevant zu betrachten, da die obere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g nicht unterhalb von -0,2 lag [Hedges' $g = -0,4$ (95 %-KI: -0,7; -0,0)].

Für die anderen Endpunkte (Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab.

Verbesserung der Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30***

Der Anteil der für die Analyse verwendbaren Patienten (Baselinewert und mindestens ein nachfolgender Wert vorhanden) betrug im Nivolumab-Arm 79 % und im DTIC-Arm 66 %.

Für den Endpunkt *gesundheitlicher Status insgesamt* gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Adjustierte mittlere Differenz Nivolumab minus DTIC: 7,1 (95 %-KI: 0,2; 14,0), $p = 0,043$. Dieser statistisch signifikante Unterschied war jedoch nicht als klinisch relevant zu betrachten, da die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g nicht oberhalb von 0,2 lag [Hedges' $g = 0,3$ (95 %-KI: -0,0; 0,7)].

Für den Endpunkt *physikalische Funktion* gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Adjustierte mittlere Differenz Nivolumab minus DTIC: 10,4 (95 %-KI: 3,9; 16,8), $p = 0,002$. Dieser statistisch signifikante Unterschied war jedoch nicht als klinisch relevant zu betrachten, da die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g nicht oberhalb von 0,2 lag [Hedges' $g = 0,5$ (95 %-KI: 0,1; 0,8)].

Für den Endpunkt *soziale Funktion* gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Adjustierte mittlere Differenz Nivolumab minus DTIC: 13,0 (95 %-KI: 4,1; 21,9), $p = 0,004$. Dieser statistisch signifikante Unterschied war jedoch nicht als

klinisch relevant zu betrachten, da die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g nicht oberhalb von 0,2 lag [Hedges' g = 0,5 (95 %-KI: 0,1; 0,8)].

Für die anderen Endpunkte (Rollenfunktion sowie kognitive Funktion) gab es jeweils keinen signifikanten Unterschied zwischen der Nivolumab- und DTIC-Gruppe.

Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D

Der Anteil der für die Analyse verwendbaren Patienten (Baselinewert und mindestens ein nachfolgender Wert vorhanden) betrug im Nivolumab-Arm 79 % und im DTIC-Arm 66 %.

Für den Endpunkt *EQ-5D-Index-Wert (utility score)* gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Adjustierte mittlere Differenz Nivolumab minus DTIC: 0,138 (95 %-KI: 0,050; 0,225), p = 0,002. Dieser statistisch signifikante Unterschied war jedoch nicht als klinisch relevant zu betrachten, da die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g nicht oberhalb von 0,2 lag [Hedges' g = 0,51 (95 %-KI: 0,147; 0,856)].

Für den Endpunkt *Beweglichkeit/Mobilität* gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab: Adjustierte mittlere Differenz Nivolumab minus DTIC: -0,21 (95 %-KI: -0,39; -0,03), p = 0,024. Dieser statistisch signifikante Unterschied war jedoch nicht als klinisch relevant zu betrachten, da die obere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g nicht unterhalb von -0,2 lag [Hedges' g = -0,36 (95 %-KI: -0,71; -0,01)].

Für den Endpunkt *Angst/Niedergeschlagenheit* gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: Adjustierte mittlere Differenz Nivolumab minus DTIC: -0,28 (95 %-KI: -0,48; -0,08), p = 0,007. Dieser statistisch signifikante Unterschied war jedoch nicht als klinisch relevant zu betrachten, da die obere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g nicht unterhalb von -0,2 lag: Hedges' g = -0,43 (95 %-KI: -0,78; -0,07).

Für die anderen Endpunkte (Selbstversorgung, alltäglichen Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie bei EQ-5D Visueller Analogskalenwert) zeigte sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen der Nivolumab- und DTIC-Gruppe.

Verbesserung der Verträglichkeit

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten des UE gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab und DTIC:

- Jegliches UE: HR Nivolumab vs. DTIC: 1,38 (95 %-KI: 0,98; 1,93), $p = 0,0540$
- UE Grad 3-4: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,77 (95 %-KI: 0,48; 1,24), $p = 0,2719$
- Schwerwiegende UE (SUE): HR Nivolumab vs. DTIC: 1,51 (95 %-KI: 0,84; 2,70), $p = 0,1650$
- Therapieabbruch wegen UE: HR Nivolumab vs. DTIC: 1,53 (95 %-KI: 0,46; 5,08), $p = 0,4806$

Diese Ergebnisse wurden durch die Sensitivitätsanalyse der unerwünschten Ereignisse pro 1000 Patientenjahre bestätigt. Auch die beiden Zusatzanalysen der Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen und immunvermittelten Nebenwirkungen zeigen keinen Widerspruch zu den Ergebnissen für jegliche UE. Insbesondere für die Arzneimittelnebenwirkungen vom Grad 3-4 zeigte sich ein hoch signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber DTIC.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene wurde eine Reihe von Limitationen (2) berücksichtigt. So können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. Ein p-Wert von 0,2 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 20 % der für Studie CA209-037 durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Hinweis auf Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Bei den insgesamt 472 durchgeführten Interaktionstest (19 Subgruppen jeweils bei OS und PFS sowie jeweils 17 Subgruppen bei den 22 übrigen Wirksamkeitsendpunkten und jeweils 15 Subgruppen bei den 4 Verträglichkeitsendpunkten) bedeutet dies, dass 94 falsch positive Ergebnisse zu erwarten waren. Ein p-Wert von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Bei den insgesamt 472 durchgeführten Interaktionstests waren demnach 24 falsch positive Ergebnisse zu erwarten.

Des Weiteren ist die Studie CA209-037 insbesondere durch das Aufteilen der Studienpopulation in kleinere Untergruppen nicht dahingehend gepowert, um Überlegenheit von Nivolumab vs. DTIC in den Subgruppen aufzudecken (28). Daher sind die Ergebnisse insbesondere dann nicht interpretierbar, wenn bestimmte Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen und daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen ist. Dies traf insbesondere auf die gruppierenden Variablen zu, die Ausprägungen mit weniger als 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aufweisen.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.5.2) zeigten allenfalls vereinzelt Hinweise / Belege auf Effektmodifikation, die nicht konsistent über die zugehörigen Endpunkte auftraten.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Suche 1: Nivolumab vs. DTIC bei therapienaiven Patienten (Beschreibung in Anhang 4-B1)

Tabelle 4-184: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche (RCT)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CA209-037	ja	ja	laufend	Die Studiendauer hängt vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab <u>Follow-up UE:</u> 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation <u>Follow-up Survival:</u> geplant 5 Jahre <u>Datenschnitt 12.11.2014:</u> <i>Nivolumab</i> Behandlungsdauer: Ø 6,5 (0 – 20,3) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): Ø 9,8 (< 0,1 – 20,7) Monate <i>Investigator's Choice</i> Behandlungsdauer: Ø 2,2 (0 – 14,2) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): Ø 9,5 (< 0,1 – 18,4) Monate	Arm A: Nivolumab Arm B: Investigator's Choice (DTIC oder Carboplatin+Paclitaxel)
CA209-038	nein	ja	laufend	5 Jahre geplant	Part 1: Einarmig Nivolumab Part 2: Einarmig Nivolumab plus Ipilimumab Part 3: Arm A Nivolumab plus Ipilimumab Arm B Nivolumab (zusätzlich war Arm C

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Ipilimumab geplant) Part 4: Arm D Nivolumab plus Ipilimumab Arm E Nivolumab
CA209-064	nein	ja	laufend	2 Jahre geplant	Arm A: Induktionsphase mit Nivolumab gefolgt von Ipilimumab, Dauertherapie Nivolumab Arm B: Induktionsphase mit Ipilimumab gefolgt von Nivolumab, Dauertherapie Nivolumab (Sequenzunterschied)
CA209-066	ja	ja	Doppelblinde Phase abgeschlossen, offene Extensionsphase laufend	Die Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab Follow-up UE: 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation <u>Nivolumab</u> Behandlungsdauer: $\bar{\varnothing}$ 6,4 (< 0,1 – 16,6) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): $\bar{\varnothing}$ 8,8 (0,6 – 16,6) Monate <u>DTIC</u> Behandlungsdauer: $\bar{\varnothing}$ 3,3 (< 0,1 – 12,9) Monate Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung): $\bar{\varnothing}$ 7,3 (0,2 – 15,7) Monate	Arm A: Nivolumab Arm B: DTIC
CA209-067	nein	ja	laufend	3,3 Jahre geplant <u>Mit Datenschnitt</u>	Arm A: Nivolumab Arm B: Nivolumab plus

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				<u>17.02.2015:</u> <u>Behandlungsdauer</u> Nivolumab Median 15 Dosen (1 – 38) Nivolumab plus Ipilimumab Median 4 Dosen (1 – 39 bzw. 1 – 4) Ipilimumab Median 4 Dosen (1 – 4) <u>Nachbeobachtung</u> Follow-up UE: 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation Median Follow-up in den 3 Gruppen 12,2-12,5 Monate	Ipilimumab Arm C: Ipilimumab
CA209-170	nein	ja	laufend	3 Jahre	Kohorte 1: Nivolumab Kohorte 2: Nivolumab Kohorte 3: Nivolumab plus Ipilimumab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-184 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-184 haben den Stand vom 09.06.2015.

Tabelle 4-185: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche (RCT)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CA209-037	Laufende Studie, falsche Patientenpopulation (keine therapie-naiven Patienten)
CA209-038	Laufende Biomarker-Studie, falsche ZVT (Nivolumab versus Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab)
CA209-064	Laufende Studie, keine Monotherapie, sondern Sequenztherapie (Nivolumab => Ipilimumab versus Ipilimumab => Nivolumab)
CA209-067	Laufende Studie, falsche ZVT (Nivolumab sowie Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab versus Ipilimumab)
CA209-170	Laufende Studie
ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie	

Suche 2: Vemurafenib vs. DTIC bei therapie-naiven Patienten (Beschreibung in Anhang 4-B2)

Es wurden keine der Suche 2 entsprechenden Studien des pharmazeutischen Unternehmers identifiziert.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Suche 1: Nivolumab vs. DTIC bei therapie-naiven Patienten (Beschreibung in Anhang 4-B1)

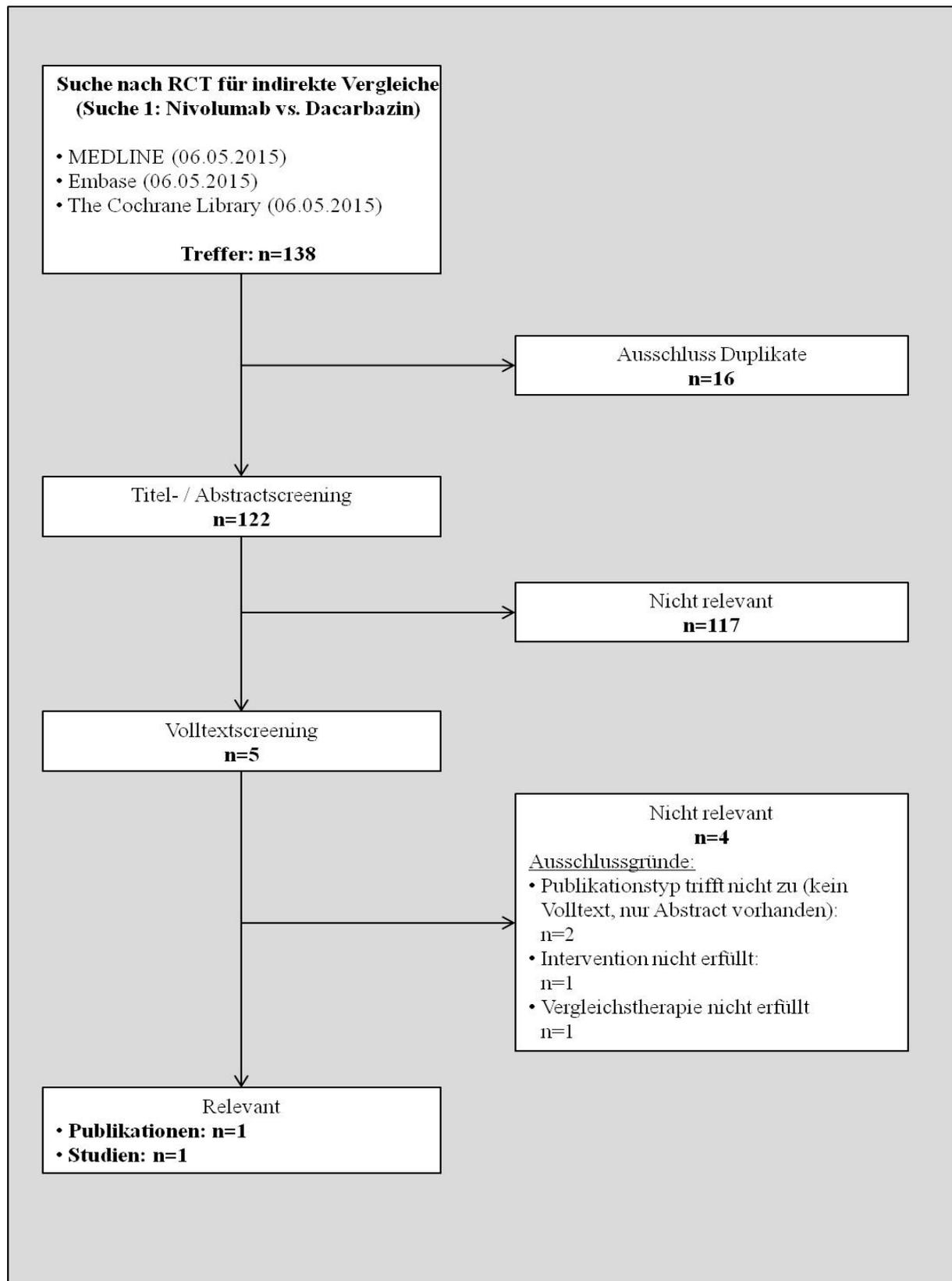


Abbildung 16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche (Suche 1: Nivolumab vs. DTIC)

Suche 2: Vemurafenib vs. DTIC bei therapienaiven Patienten (Beschreibung in Anhang 4-B2)

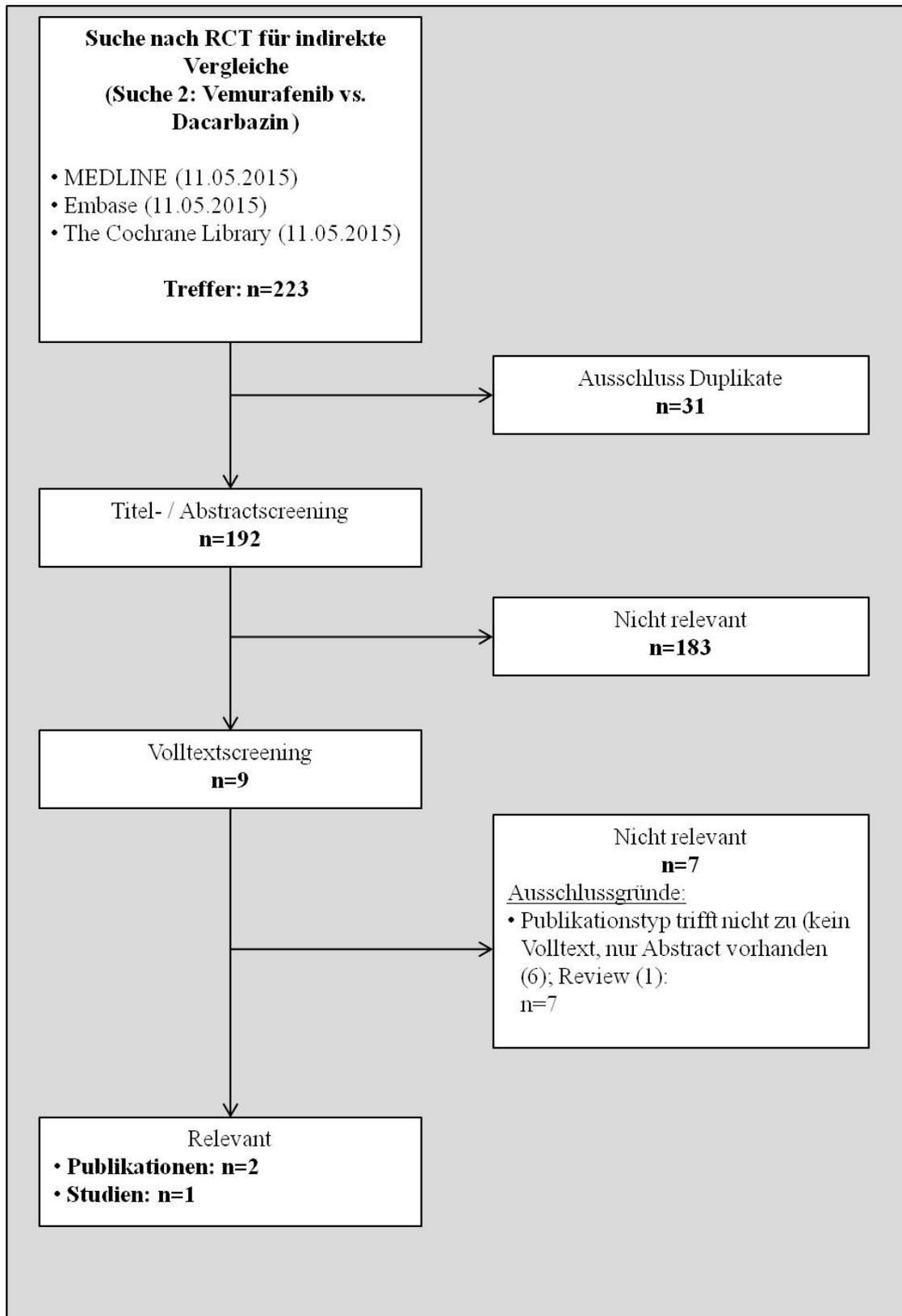


Abbildung 17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche (Suche 2: Vemurafenib vs. DTIC)

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Suche 1: Nivolumab vs. DTIC bei therapienaiven Patienten (Beschreibung in Anhang 4-B1)

Tabelle 4-186: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CA209-066	Clinicaltrials.gov Register- eintrag NCT01721772 (38) ICTRP WHO Register (39) EU Clinical Trials Register 2012-003718-16 (40) PharmNet.Bund (41)	ja	ja	Doppelblinde Phase abgeschlossen, offene Extensionsphase laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-187 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-187 haben den Stand 12.05.2015 (Zuletzt durchgeführte Recherche der Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B).

Suche 2: Vemurafenib vs. DTIC bei therapienaiven Patienten (Beschreibung in Anhang 4-B2)

Tabelle 4-187: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche (RCT)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^(a))	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
BRIM3	Clinicaltrials.gov Register- eintrag NCT01006980 (74) ICTRP WHO Register (75) EU Clinical Trials Register 2009-012293-12 (76) PharmNet.Bund (77)	nein	ja	abgeschlossen

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

Die Informationen in Tabelle 4-187 haben den Stand 21.05.2015 (Zuletzt durchgeführte Recherche der Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B).

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-188: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^(a)		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^(b) (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^(c) (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
CA209- 066	ja	ja	nein	ja (25, 46, 51, 52)	ja (38-41)	ja (53, 54)
BRIM3	nein	nein	ja	nein	ja (74-77)	ja (9, 26, 59, 70, 71, 78- 80)

(a) Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

(b) Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

(c) Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen der Studien für indirekte Vergleiche

Studiendesign und Studienpopulation der Studie CA209-066 sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Studiendesign und Studienpopulation der BRIM3-Studie sind im zweiten Teil dieses Kapitels dargestellt. Als Voraussetzung für die Zulässigkeit des indirekten Vergleichs wird zunächst die Unabhängigkeit der Ergebnissicherheit vom BRAF-V600-Mutationsstatus diskutiert.

Unabhängigkeit der Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs vom BRAF-V600-Mutationsstatus

Die Patientenpopulationen der im indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien unterscheiden sich hinsichtlich ihres BRAF-Mutationsstatus: In der BRIM3-Studie wurden aufgrund des Wirkmechanismus von Vemurafenib ausschließlich BRAF-V600-Mutation-positiv Patienten eingeschlossen, in der CA209-066 aus historischen Gründen (s. (25)) ausschließlich BRAF-V600-Mutation-negative. Dies hat ein hohes Verzerrungspotential für den indirekten Vergleich zur Folge. Daher wurde sowohl für Nivolumab als auch für den Brückenkomparator untersucht, ob sich Einschränkungen der Ergebnissicherheit ergeben. Für Nivolumab kann dies durch Studiendaten der Phasen I und III (v.a. der CA209-067) verneint werden, für DTIC können hierzu Ergebnisse einer strukturierten Literaturrecherche sowie der eingeschlossenen Studien herangezogen werden.

A. Unabhängigkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab vom BRAF Status

Nivolumab wurde im Anwendungsgebiet für Patienten zugelassen, unabhängig vom BRAF Status des Tumors. Hierzu formuliert das CHMP im EPAR (73): "*... and the fact that the mechanism of action of BRAFV600 and PD-1 appear to be independent of each other, it is believed that this patient population would still respond and benefit from nivolumab treatment.*"

Es ist aufgrund des Wirkmechanismus von Nivolumab grundsätzlich davon auszugehen, dass die Wirksamkeit und Sicherheit unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus ist (s. auch Modul 2).

Dies bestätigte eine retrospektive Analyse von 440 Patienten aus 4 Nivolumab-Studien (MDX1106-03, CA209-038, CA209-004 und CA209-037) mit 106 BRAF-V600-Mutation-positiven und 334 -negativen Melanom-Patienten, die eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit unabhängig vom Mutationsstatus zeigte (6). Diese Analyse wurde im Zulassungsprozess berücksichtigt.

Die Unabhängigkeit kann darüber hinaus auch in der Teilpopulation der therapie-naiven Patienten auf Basis patientenindividueller Daten bestätigt werden. Da in der CA209-066 nur Patienten ohne BRAF-V600-Mutation eingeschlossen wurden, wurde die Studie CA209-067 herangezogen, in der sowohl Patienten mit und ohne Mutation eingeschlossen wurden (27). Diese Studie, für die bereits erste Ergebnisse aus der PFS-Analyse vorliegen, erlaubt, dass der Mutationsstatus als Effektmodifikator zuverlässig untersucht werden kann.

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse des Vergleichs der mit Nivolumab-Monotherapie-behandelten therapie-naiven Patienten aus der Studie CA209-067 mit und ohne BRAF-V600-Mutation dargestellt.

Tabelle 4-189: Demografie und Baseline Charakteristika der mit Nivolumab Monotherapie behandelten Patienten der Studie CA209-067 – Therapie-naive Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation

	BRAF-V600- negativ N = 216	BRAF-V600- positiv N = 100	Gesamt N = 316	
Alter (Jahre)				
N	216	100	316	
Mittelwert	61,5	52,7	58,7	
Median	63	53	60	
Minimum , Maximum	27 , 90	25 , 82	25 , 90	
Standardabweichung	12,99	14,02	13,92	
Altersgruppen I (Jahre)				
< 65	n (%)	120 (55,6)	78 (78,0)	198 (62,7)
>= 65	n (%)	96 (44,4)	22 (22,0)	118 (37,3)
Altersgruppen II (Jahre)				
< 65	n (%)	120 (55,6)	78 (78,0)	198 (62,7)
>= 65 und < 75	n (%)	64 (29,6)	15 (15,0)	79 (25,0)
>= 75	n (%)	32 (14,8)	7 (7,0)	39 (12,3)
Geschlecht				
Männlich	n (%)	140 (64,8)	62 (62,0)	202 (63,9)
Weiblich	n (%)	76 (35,2)	38 (38,0)	114 (36,1)
Ethnische Herkunft				
Weiss	n (%)	210 (97,2)	98 (98,0)	308 (97,5)
Andere	n (%)	6 (2,8)	2 (2,0)	8 (2,5)
Region				
USA	n (%)	52 (24,1)	16 (16,0)	68 (21,5)

		BRAF-V600- negativ N = 216	BRAF-V600- positiv N = 100	Gesamt N = 316
Europa	n (%)	107 (49,5)	63 (63,0)	170 (53,8)
Australien	n (%)	30 (13,9)	8 (8,0)	38 (12,0)
Rest der Welt	n (%)	27 (12,5)	13 (13,0)	40 (12,7)
Raucherstatus				
Ja	n (%)	92 (42,6)	41 (41,0)	133 (42,1)
Nein	n (%)	113 (52,3)	57 (57,0)	170 (53,8)
Unbekannt	(%)	11 (5,1)	2 (2,0)	13 (4,1)
LDH (Ausgangswert)				
<= ULN	n (%)	132 (61,1)	64 (64,0)	196 (62,0)
> ULN	n (%)	79 (36,6)	33 (33,0)	112 (35,4)
<= 2*ULN	n (%)	183 (84,7)	88 (88,0)	271 (85,8)
> 2*ULN	n (%)	28 (13,0)	9 (9,0)	37 (11,7)
Nicht berichtet	n (%)	5 (2,3)	3 (3,0)	8 (2,5)
Hirnmetastasen in der Anamnese				
Ja	n (%)	6 (2,8)	2 (2,0)	8 (2,5)
Nein	n (%)	210 (97,2)	98 (98,0)	308 (97,5)
BRAF-Mutationstest				
COBAS+THXID	n (%)	61 (28,2)	24 (24,0)	85 (26,9)
Andere	n (%)	119 (55,1)	63 (63,0)	182 (57,6)
Unbekannt	n (%)	36 (16,7)	13 (13,0)	49 (15,5)
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl randomisierter Patienten; ULN = Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal); 2*ULN = 2-facher ULN				

In den demografischen Daten wie auch in den Baseline-Charakteristika zeigen sich bis auf die in der Literatur bekannten Altersunterschiede – BRAF-Mutationen werden bei jüngeren Patienten nachgewiesen (81) – keine auffälligen Unterschiede zwischen den BRAF-V600-positiven wie -negativen Patienten.

Daher kann von homogenen und gleichartigen Patientenpopulationen ausgegangen werden, so dass eine genauere Untersuchung der Ergebnisse zum PFS, zur objektiven Ansprechrates, zu Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten sowie zu den unerwünschten Ereignissen bezüglich des BRAF-Mutationsstatus als valide angesehen werden kann. Die Ergebnisse stammen aus der prospektiv geplanten PFS-Analyse, die in Abschnitt 4.3.1.3.3 detailliert dargestellt wird. Daten zum Gesamtüberleben für die Studie CA209-067 liegen noch nicht vor.

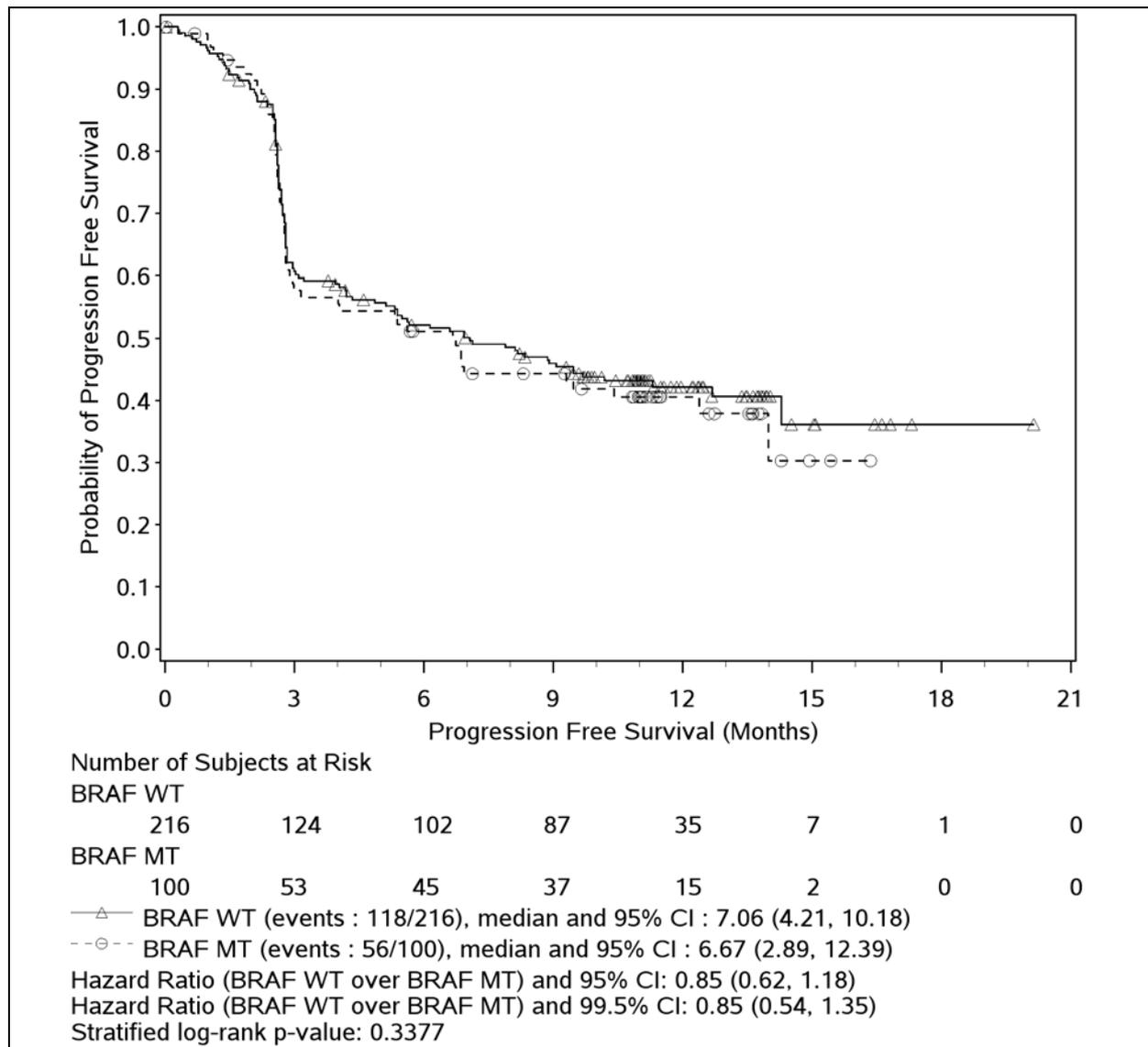


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS der Nivolumab-Monotherapie-behandelten Patienten der Studie CA209-067 – Therapienaive Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation

Die Kaplan-Meier-Kurven liegen sehr eng beieinander und zeigen einen sehr ähnlichen Verlauf über die Zeit. Damit ergibt sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Mutationsstatus. Dieses wird bestätigt durch ein HR, das nicht signifikant von der 1 abweicht. Auch die Ereignisraten liegen mit 118/216 (54,6 %) für die Patienten ohne BRAF-V600-Mutation und 56/100 (56,0 %) für die mit BRAF-V600-Mutation in einem nahezu identischen Rahmen.

Tabelle 4-190: Ergebnisse zu den Ansprechraten der mit Nivolumab-Monotherapie behandelten Patienten der Studie CA209-067 – Therapienaive Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation

Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)	BRAF-V600-negativ N = 216	BRAF-V600-positiv N = 100
Vollständiges Ansprechen (CR)	21 (9,7 %)	7 (7,0 %)
Partielles Ansprechen (PR)	78 (36,1 %)	32 (32,0 %)
Stabile Erkrankung (SD)	19 (8,8 %)	15 (15,0 %)
Fortschreitende Erkrankung (PD)	81 (37,5 %)	38 (38,0 %)
Nicht bestimmbar (UTD)	17 (7,9 %)	8 (8,0 %)
Objektive Ansprechrates (ORR)	99/216 (45,8 %)	39/100 (39,0 %)
(95 % exaktes KI)	(39,1; 52,7)	(29,4; 49,3)
BOR = best overall response; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CR = complete response; KI = Konfidenzintervall; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; UTD = unable to determine		

Tabelle 4-191: Ergebnisse zur objektiven Ansprechrates (ORR) der mit Nivolumab-Monotherapie behandelten Patienten der Studie CA209-067 – Therapienaive Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation

Objective Ansprechrates (ORR)	BRAF-V600-negativ		BRAF-V600-positiv		BRAF-V600-negativ vs. BRAF-V600-positiv			
	N	Anzahl Responder n (%)	N	Anzahl Responder n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] RRR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
ITT	216	99 (45,8)	100	39 (39,0)	1,58 (0,96; 2,61)	1,28 (0,97; 1,68) 0,78 (0,59; 1,03)	0,11 (-0,01; 0,22)	0,0714
ARR = Absolute Risikoreduktion; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; ORR = objektive Ansprechrates; RR = relatives Risiko; RRR = reversiertes relatives Risiko (ungedrehte Effektrichtung); vs. = versus								

Die Konfidenzintervalle für die objektive Ansprechrates in den jeweiligen Gruppen überlappen zu einem großen Teil. Auch die Effektmaße Odds Ratio (OR) und relatives Risiko (RR) zeigen keine signifikanten Unterschiede. Daher gibt es auch hier keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den BRAF-V600-Mutationsstatus.

Tabelle 4-192: Ergebnisse zu den Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten des EORTC QLQ-C30 der mit Nivolumab Monotherapie behandelten Patienten der Studie CA209-067 – Therapienaive Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation

Endpunkt	BRAF-V600-negativ			BRAF-V600-positiv			BRAF-V600-negativ vs. -positiv	
	N	Ausgangs- wert: Mittel- wert (SD)	Ände- rung zum Aus- gangs- wert: Mittel- wert (SE)	N	Ausgangs- wert: Mittel- wert (SD)	Ände- rung zum Aus- gangs- wert: Mittel- wert (SE)	Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] p-Wert	SMD Hedges' g [95 %-KI]
Morbidität: EORTC QLQ-C30								
Fatigue	171	22,4 (20,4)	-4,6 (4,7)	78	21,4 (20,8)	-3,5 (4,9)	-1,1 (-4,4; 2,2) 0,507	-0,0 (-0,3; 0,2)
Übelkeit und Erbrechen	171	4,1 (10,0)	-1,3 (2,4)	78	3,0 (10,0)	0,2 (2,5)	-1,6 (-3,3; 0,1) 0,074	-0,1 (-0,3; 0,2)
Schmerzen	171	19,6 (23,7)	-5,4 (5,0)	78	17,7 (23,0)	-4,0 (5,2)	-1,5 (-5,0; 2,1) 0,416	-0,0 (-0,3; 0,2)
Dyspnoe	171	13,6 (23,1)	-3,5 (3,8)	78	13,2 (18,9)	-1,9 (4,0)	-1,7 (-4,4; 1,0) 0,222	-0,0 (-0,3; 0,2)
Schlaflosigkeit	171	22,8 (24,9)	-1,3 (4,6)	78	24,4 (24,4)	1,0 (4,9)	-2,3 (-5,5; 1,0) 0,170	-0,0 (-0,3; 0,2)
Appetitmin- derung	171	9,6 (19,3)	3,7 (4,7)	78	7,3 (15,8)	7,6 (4,9)	-3,9 (-7,2; -0,6) 0,020	-0,1 (-0,3; 0,2)
Obstipation	171	8,8 (19,7)	-5,9 (3,7)	78	9,4 (22,1)	-2,4 (3,9)	-3,5 (-6,1; -0,9) 0,008	-0,1 (-0,3; 0,2)
Diarrhoe	171	4,1 (11,0)	-0,3 (2,4)	78	3,4 (10,2)	1,4 (2,6)	-1,7 (-3,4; -0,0) 0,047	-0,1 (-0,3; 0,2)
Finanzielle Schwierigkeiten	171	12,9 (24,6)	0,4 (3,8)	78	16,2 (26,2)	-0,9 (4,0)	1,3 (-1,3; 3,9) 0,329	0,0 (-0,2; 0,3)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30								
Gesundheitlicher Status insgesamt	171	75,2 (19,0)	-7,5 (4,1)	78	74,4 (20,5)	-8,0 (4,3)	0,5 (-2,4; 3,4) 0,757	0,0 (-0,3; 0,3)
Physikalische Funktion	171	86,9 (17,9)	0,5 (4,1)	78	89,9 (13,7)	-2,2 (4,3)	2,8 (-0,1; 5,7) 0,060	0,1 (-0,2; 0,3)
Rollenfunktion	171	84,5 (22,8)	-5,1 (5,6)	78	85,7 (23,7)	-7,0 (5,8)	1,9 (-2,0; 5,8) 0,344	0,0 (-0,2; 0,3)
Emotionale Funktion	171	79,3 (18,2)	6,3 (3,5)	78	78,5 (17,8)	6,9 (3,6)	-0,5 (-2,9; 1,8) 0,650	-0,0 (-0,3; 0,3)
Kognitive Funktion	171	91,7 (13,3)	-2,4 (3,2)	78	93,2 (13,3)	-3,2 (3,3)	0,8 (-1,4; 3,0) 0,472	0,0 (-0,2; 0,3)
Soziale Funktion	171	83,9 (23,0)	-7,6 (4,9)	78	84,6 (20,1)	-8,9 (5,2)	1,3 (-2,2; 4,8) 0,475	0,0 (-0,2; 0,3)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D								
EQ-5D-Index- Wert (utility score)	170	0,796 (0,236)	-0,001 (0,044)	77	0,815 (0,177)	-0,021 (0,046)	0,020 (-0,010; 0,050) 0,195	0,038 (-0,230; 0,306)
Beweglichkeit/ Mobilität	170	1,19 (0,41)	-0,11 (0,09)	77	1,21 (0,41)	-0,12 (0,09)	0,01 (-0,05; 0,07) 0,715	0,01 (-0,26; 0,28)
Selbstversor- gung	170	1,07 (0,30)	0,05 (0,05)	77	1,06 (0,25)	0,05 (0,05)	-0,01 (-0,04; 0,03) 0,628	-0,01 (-0,28; 0,25)
Alltägliche Tätigkeiten	170	1,27 (0,50)	0,08 (0,11)	77	1,27 (0,45)	0,11 (0,12)	-0,03 (-0,11; 0,05) 0,430	-0,02 (-0,29; 0,25)
Schmerz/	170	1,49 (0,58)	0,04 (0,11)	77	1,45 (0,55)	0,05 (0,12)	-0,01 (-0,09; 0,06)	-0,01

Endpunkt	BRAF-V600-negativ			BRAF-V600-positiv			BRAF-V600-negativ vs. -positiv	
	N	Ausgangswert: Mittelwert (SD)	Änderung zum Ausgangswert: Mittelwert (SE)	N	Ausgangswert: Mittelwert (SD)	Änderung zum Ausgangswert: Mittelwert (SE)	Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] p-Wert	SMD Hedges' g [95 %-KI]
körperliche Beschwerden							0,721	(-0,28; 0,26)
Angst / Niedergeschlagenheit	170	1,41 (0,55)	-0,19 (0,10)	77	1,43 (0,50)	-0,19 (0,11)	-0,00 (-0,07, 0,07) 0,997	-0,00 (-0,27, 0,27)
EQ-5D VAS	170	75,9 (18,0)	-8,1 (4,2)	77	77,1 (19,4)	-8,4 (4,4)	0,2 (-2,7; 3,2) 0,880	0,0 (-0,3; 0,3)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; VAS = visueller Analogskalenwert

In den im EORTC QLQ-C30 erhobenen Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten als auch in den durch den EQ-5D erhobenen Lebensqualitätsendpunkten fanden sich analog zum PFS und der ORR keine Anhaltspunkte für eine Effektmodifikation aufgrund des BRAF-V600-Mutationsstatus. Die SMD und deren 95 %-KI waren für alle Endpunkte nicht verschieden von der Null und damit auch nicht im Bereich einer klinischen Relevanz, definiert durch die Relevanzschwelle von $\pm 0,2$ (SMD nach Hedges' g).

Schließlich wurden die unerwünschten Ereignisse bezüglich einer Effektmodifikation durch den Mutationsstatus untersucht.

Tabelle 4-193: Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten der mit Nivolumab Monotherapie behandelten Patienten der Studie CA209-067 – Therapienaive Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation

Unerwünschte Ereignisse	BRAF-V600-negativ		BRAF-V600-positiv		BRAF-V600-negativ vs. -positiv			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] RRR [95 %-KI]	ARR [95%KI]	p-Wert
Patienten mit mindestens einem UE	215	214 (99,5)	98	97 (99,0)	3,35 (0,20; 55,64)	1,01 (0,98; 1,03) 0,99 (0,97; 1,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	0,3751
Patienten mit mindestens einem UE mit CTCAE Grad 3-4	215	98 (45,6)	98	39 (39,8)	1,18 (0,72; 1,93)	1,10 (0,83; 1,45) 0,91 (0,69; 1,20)	0,04 (-0,08; 0,16)	0,5034
Patienten mit mindestens	215	78 (36,3)	98	35 (35,7)	0,98	0,99	0,00 (-0,12; 0,11)	0,9512

Unerwünschte Ereignisse	BRAF-V600-negativ		BRAF-V600-positiv		BRAF-V600-negativ vs. -positiv			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] RRR [95 %-KI]	ARR [95%KI]	p-Wert
einem SUE					(0,59; 1,63)	(0,72; 1,36)		
Patienten mit einem UE, dass zum Studienabbruch führte	215	29 (13,5)	98	14 (14,3)	0,91 (0,46; 1,81)	0,92 (0,51; 1,67)	-0,01 (-0,10; 0,07)	0,7864

ARR = Absolute Risikoreduktion; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; RRR = reversiertes relatives Risiko (ungedrehte Effektrichtung); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

In den untersuchten Endpunkten Gesamtrate der UE, UE mit CTCAE Grad 3-4, den SUE und den UE, die zum Studienabbruch führten, ergab sich für keines der untersuchten Effektmaße ein signifikanter Unterschied.

Somit ist für Nivolumab eine Übertragung der Ergebnisse zu Sicherheit, Wirksamkeit und Lebensqualität von BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten auf -positive Patienten mit sonst übereinstimmenden Charakteristika möglich.

B. Unabhängigkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von DTIC vom BRAF Status

Analog zu Nivolumab ist bereits aufgrund des Wirkmechanismus von DTIC grundsätzlich davon auszugehen, dass die Wirksamkeit und Sicherheit unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus ist (s. auch Modul 2)

Zur Diskussion der Übertragbarkeit der Ergebnisse von BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten auf -positive Patienten für DTIC liegen B-MS keine patientenindividuellen Daten vor. In der Phase-III-Studie CA184-024, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab in Kombination mit DTIC in Vergleich zu DTIC bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom untersucht wurde, wurde der BRAF-Mutationsstatus nicht erhoben und kann auch nicht mehr nacherhoben werden (82). Daher wurde eine strukturierte Literaturrecherche nach Studien durchgeführt, die die Abhängigkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von DTIC vom BRAF Status untersucht haben (83). Es konnten 2 Studien eingeschlossen werden: Meckbach et al. 2014 (33) und Birkeland et al. 2013 (32).

Meckbach et al. untersuchten den Einfluss des BRAF-V600-Mutationsstatus auf das Gesamtüberleben von 215 Patienten mit Fernmetastasen unter Behandlung mit DTIC und Temozolomid als Monochemotherapie. Dabei wurden diverse prognostische Faktoren identifiziert, die einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Für den BRAF-V600-Mutationsstatus wurde kein Hinweis auf eine Effektmodifikation des Status auf das Gesamtüberleben gefunden (33). Auch Birkeland et al. fanden keinen Anhaltspunkt für eine

Effektmodifikation des BRAF-V600-Mutationsstatus für die DTIC-Therapie in Patienten mit metastasierten Melanom (32).

Betrachtet man ferner die rein grafische Gegenüberstellung der beiden im indirekten Vergleich verwendeten Studien, so zeigt sich für das Gesamtüberleben in den DTIC-Armen in den ersten 12 Monaten kein Unterschied. Erst im späteren Verlauf der Studie weichen die Überlebenszeitkurven voneinander ab, was an dem zulässigen Cross-over in der BRIM3-Studie sowie der sehr kleinen Patientenpopulation liegen kann.

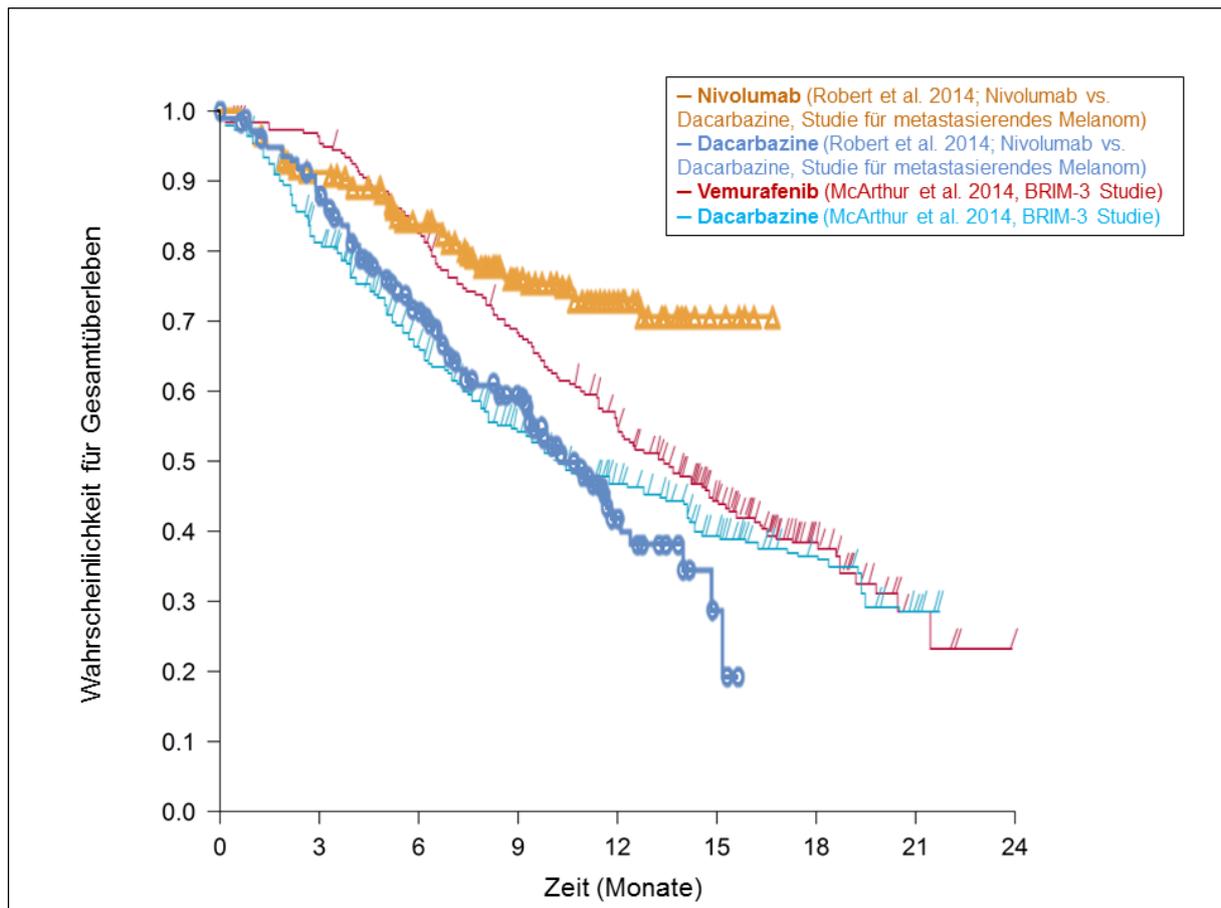


Abbildung 19: Modifizierte Zusammenschau der Kaplan-Meier-Kurven der DTIC-Arme der Studien BRIM3 und CA209-066 für den Endpunkt OS
Quellen (53, 54, 80)

C. Schlussfolgerung: Unabhängigkeit der Wirksamkeit und Sicherheit vom BRAF Status

Zur Bestätigung, dass aufgrund der Wirkmechanismen von Nivolumab und DTIC der BRAF-V600-Mutationsstatus kein Effektmodifikator der patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte ist, wurden Daten von verschiedenen Studien herangezogen.

Für Nivolumab lagen für die Studie CA209-066 keine Daten zu Patienten mit positivem BRAF-V600-Mutationsstatus vor. Daher wurde auf die Studie CA209-067 zurückgegriffen, in der Patienten mit positivem und negativem Mutationsstatus eingeschlossen wurden. Die demografischen Daten und Baseline-Charakteristika zeigen vergleichbare Populationen, so dass die weiteren Untersuchungen der Endpunkte bezüglich potenzieller Effektmodifikation möglich waren. Hierbei wurden die Endpunkte PFS, ORR, Morbidität und Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 und EQ-5D und die Sicherheit untersucht. In keinem der untersuchten Endpunkte zeigte sich ein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation durch den BRAF-V600-Mutationsstatus.

Für DTIC wurden neben expliziten Untersuchungen wie von Birkeland et al. (32) und Meckbach et al. (33) zudem eine grafische Untersuchung der Kaplan-Meier-Kurven der im indirekten Vergleich verwendeten Studien durchgeführt. Hierbei ergab sich für DTIC kein Anhaltspunkt, dass der BRAF-V600-Mutationsstatus ein potenzieller Effektmodifikator ist.

Daher wird im vorgelegten indirekten Vergleich davon ausgegangen, dass der Mutationsstatus für die Bewertung der untersuchten Endpunkte keine Relevanz hat. Der indirekte Vergleich qualifiziert sich daher uneingeschränkt für die Herleitung eines Zusatznutzens gegenüber der ZVT Vemurafenib. Die Wahrscheinlichkeit für den Zusatznutzen wird wegen der Verwendung eines indirekten Vergleichs als Anhaltspunkt eingestuft wird.

Studiendesign und Studienpopulation der BRIM3-Studie sind im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-194: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT zur Vergleichstherapie Vemurafenib

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NO25026 (BRIM3)	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥18 Jahre), nicht vorbehandelte mit histologisch gesichertem BRAF-V600 Mutation positivem metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIC oder Stadium IV)	Vemurafenib (n= 337) DTIC (n= 338)	Aktiv, keine Patientenrekrutierung Periode 1: Ende klinischer Cut-off Periode 1: First patient in: Januar 2010 – klinischer Cut-off: Dezember 2010 – Dauer: 12 Monate Klinischer Cut-off nach Erreichen einer präspezifizierten Anzahl von Events (keine zeitlich definierte Studiendauer für die Interims-Analyse mit nachfolgender ‚early termination due to compelling efficacy‘) Periode 2: Ende Nachbeobachtung Periode 2: First patient in: Januar 2010 – Ende Nachbeobachtung: Mai 2014 (geplant) – Dauer: 54 Monate Datenschnitte vom 31. März 2011 und 03. Oktober 2011	Multizentrisch: USA, Deutschland, UK, Australien, Frankreich, Italien, Kanada, Neuseeland, Schweden, Niederlande, Israel, Schweiz Periode 1: 1/2010 – 12/2010 Periode 2: 1/2010 – 5/2014	Ko-primäre Endpunkte: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben; Sekundäre Endpunkte: Beste Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil gemäß National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Version 4.0) Patientenrelevante explorative Endpunkte: Lebensqualität (gemessen mit FACT-M, visueller Analogskala (Schmerz))
Quelle: im Wortlaut der Tabelle 4-6 dem Nutzendossier Modul 4A Vemurafenib vom 17.02.2012 entnommen (71)						

Tabelle 4-195: Charakterisierung der Interventionen – RCT zur Vergleichstherapie Vemurafenib

Studie	Vemurafenib	DTIC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
NO25026 (BRIM3)	4 x 240 mg Filmtabletten je morgens und abends (tägliche Gesamtdosis 1.920 mg)	1.000 mg/m ² i.v. (bis zu 60 Minuten) an Tag 1 und alle drei Wochen (Zykluslänge: 3 Wochen)	Nicht zutreffend

Tabelle 4-196: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT zur Vergleichstherapie Vemurafenib (NO25026 BRIM3)

Charakteristika ^{(1) (2)}	Vemurafenib N=337	DTIC N=338
<u>Alter (in Jahren):</u> MW (SD)	55,2 (13,80)	52,6 (13,89)
<u>Alter nach Kategorie</u> (n (%))		
< 65 Jahre	244 (72)	270 (80)
≥ 65 Jahre	93 (28)	68 (20)
<u>Geschlecht</u> (n (%))		
Männer	200 (59)	181 (54)
Frauen	137 (41)	157 (46)
<u>Ethnische Herkunft</u> (n (%))		
Weiß	333 (99)	338 (100)
Hispanisch	2 (<1%)	0 (0)
Andere	2 (<1%)	0 (0)
<u>M-Stadium</u> (n (%))		
Nicht resezierbares Stadium IIIC	20 (6)	13 (4)
M1a	34 (10)	40 (12)
M1b	62 (18)	65 (19)
M1c	221 (66)	220 (65)
<u>Tumorstadium</u> (n (%))		
III	k.A.	k.A.
IV	k.A.	k.A.
<u>ECOG-Performance Status</u> (n (%))		
0	229 (68)	230 (68)
1	108 (32)	108 (32)

Charakteristika ^{(1) (2)}	Vemurafenib N=337	DTIC N=338
<u>Hirnmetastasen (n (%))</u>		
Abwesend	333 (100)	332 (99)
Vorliegend	0	2 (<1%)
<u>BRAF-Mutationstest zu jedem Zeitpunkt (n (%))</u>		
Negativ	k.A.	k.A.
Positiv	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.
<u>Lokalisation des Primärmelanoms (n (%))</u>		
Kutan	k.A.	k.A.
Nichtkutan	k.A.	k.A.
<u>LDH (n (%))</u>		
> ULN	142 (42)	142 (42)
≤ ULN	195 (58)	196 (58)
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BSC = Best Supportive Care; DTIC = Dacarbazin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; gp100 = Glykoprotein 100 (Tumorstoff); IPI = Ipilimumab; ITT = Intention to treat; k.A. = keine Angabe; kg = Kilogramm; LDH = Laktatdehydrogenase; mg = Milligramm; MW = Mittelwert; N = Anzahl; PI = Placebo; SD= Standardabweichung (standard deviation); ULN = obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)		
(1) Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten.		
(2) Quelle/ Anmerkungen: entnommen Modul 4 des Dossiers zu Vemurafenib entsprechend den vorliegenden Daten (71).		

Zusammenfassende Beschreibung der BRIM3-Studie zum Wirkstoff Vemurafenib

Für eine ausführliche Zusammenfassung der BRIM3-Studie wird auf Modul 4 des Dossiers zu Vemurafenib (71) verwiesen. An dieser Stelle erfolgt lediglich eine Kurzzusammenfassung.

In die randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie wurden nicht vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbaren malignen Melanom im Stadium IIIC oder Stadium IV und gesicherter BRAF-V600-Mutation eingeschlossen. 675 Patienten wurden in die zweiarmige Studie (Vemurafenib vs. DTIC) randomisiert. Beide Behandlungen wurden bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod des Patienten fortgesetzt. Die wichtigsten Patienten- und Krankheitscharakteristika sind in Tabelle 4-196 dargestellt. Als Endpunkte wurden in der BRIM3-Studie das Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), beste Gesamtansprechrate (BOR), Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil sowie die Lebensqualität (HRQoL) erhoben.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studien für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-197: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung							Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte		
CA209-066	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig	
BRIM3	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig	

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Nivolumab-Studie (CA209-066) wurde bereits in Abschnitt 4.3.1.2.2 diskutiert. Für die BRIM3-Studie wird der Einschätzung des IQWiG gefolgt (79).

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen – Therapienaive BRAF-V600-Mutation-positive Patienten (A1)

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

Tabelle 4-198: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Verträglichkeit		
	Gesamtüberleben	UE	SUE	UEA
CA209-066	ja	ja	ja	ja
BRIM3	ja	ja	ja	ja

UE = Jegliches UE, SUE = schwerwiegendes UE, UEA = Therapieabbruch wegen UE

4.3.2.1.3.1 Endpunkt Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-199: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nivolumab	DTIC	Vemurafenib
1	CA209-066	•	•	
1	BRIM3		•	•
DTIC = Dacarbazin				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

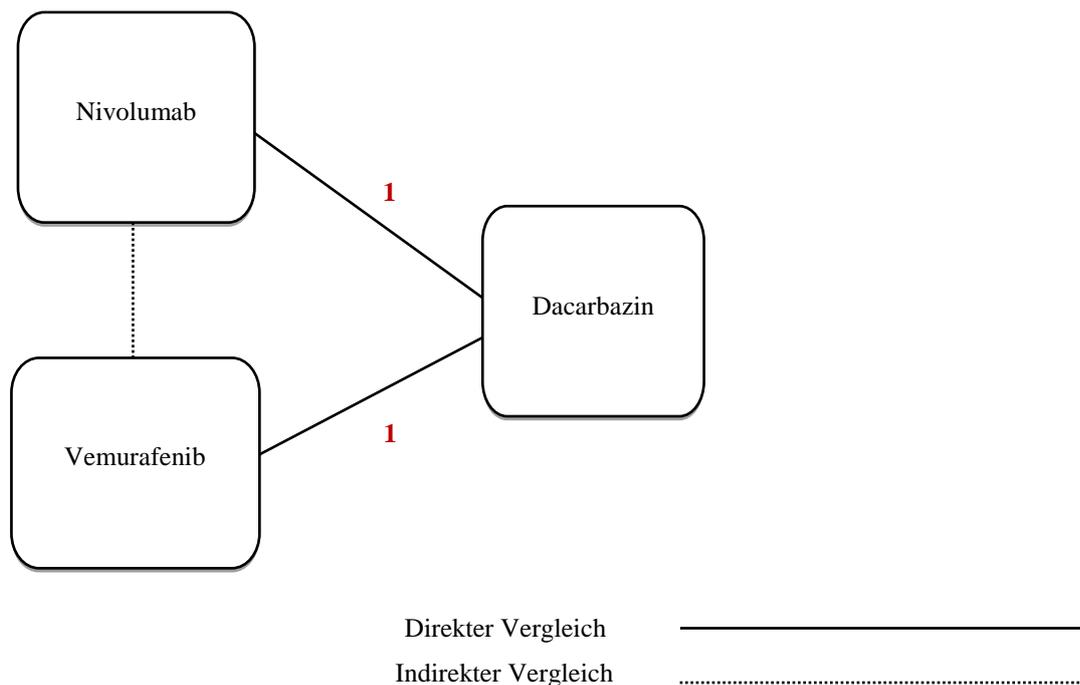


Abbildung 20: Netzwerkstruktur für den Endpunkt Mortalität

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

Tabelle 4-200: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität

Studie	Operationalisierung
CA209-066	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Ergänze Details verwendetes Modell: Kaplan-Meier, HR mit stratifiziertem Cox-Modell Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten gemäß ITT-Prinzip ein.
BRIM3	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Versterben aus jedem Grund. Patienten, die noch nicht verstorben sind, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie gelebt haben, zensiert. Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt der Primäranalyse noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Daten wurden mit einem Cox Proportional Hazard Modell ausgewertet. Im Modell wurden das Hazard Ratio mit 95 %-KI für die Gesamtgruppe berechnet.

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

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

Tabelle 4-201: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität im indirekten Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-066	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BRIM3	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Nivolumab-Studie CA209-066 ist in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 diskutiert. Für die Nutzenbewertung wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Da der indirekte Vergleich gegen die BRIM3-Studie auf Basis aller Patienten erfolgt, also unabhängig vom BRAF Status und damit eine Verzerrung durch die Einbeziehung von BRAF-Wildtyp-Patienten nicht auszuschließen ist, wird das Verzerrungspotenzial für den indirekten Vergleich als hoch eingestuft.

Für BRIM3 schätzt das IQWiG "für den Endpunkt Gesamtüberleben das Verzerrungspotenzial in den drei Datenschnitten als hoch ein. Den vorliegenden Angaben ist zu entnehmen, dass die Patienten nach Beendigung der Studientherapie aufgrund von Krankheitsprogress eine andere Behandlung des Melanoms erhalten konnten. Diese Patienten wurden weiterbeobachtet und in die Analyse des Gesamtüberlebens eingeschlossen. Dies traf für den 1. Datenschnitt auf 43 (13 %) von 337 Patienten im Vemurafenib-Arm und 99 (29 %) von 338 Patienten im DTIC-Arm zu. Im Verlauf der drei Datenschnitte stiegen die jeweiligen Anteile an. Eine entsprechende Sensitivitätsanalyse zur Einschätzung einer möglichen Verzerrung durch die unterschiedlichen Abbruchraten erfolgte nicht. Dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt, da nach Sichtung der konkreten Daten zu diesen anderen Behandlungen des Melanoms eine Überschätzung des Effekts von Vemurafenib bezüglich des Gesamtüberlebens unwahrscheinlich erscheint." (79).

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

Tabelle 4-202: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche

Intervention	Studie	HR
Nivolumab vs. DTIC	Studie 066 (klinischer Cut-off, 23.05.2014)	0,42 (95 %-KI: 0,30; 0,60)
Vemurafenib vs. DTIC	BRIM3 (1. Datenschnitt 30.12.2010, klinischer Cut-off)	0,37 (95 %-KI: 0,26; 0,55)
	BRIM3 (2. Datenschnitt ohne Zensierung der Cross-over Patienten 31.03.2011)	0,47 (95 % KI: 0,35; 0,62)
	BRIM3 (2. Datenschnitt mit Zensierung der Cross-over Patienten, 31.03.2011)	0,44 (95 %-KI: 0,33; 0,59)
	BRIM3 (3. Datenschnitt ohne Zensierung der Cross-over Patienten, 03.10.2011)	0,67 (95 %-KI: 0,54; 0,84)
	BRIM3 (3. Datenschnitt mit Zensierung der Cross-over Patienten, 03.10.2011)	0,62 (95 %-KI: 0,49; 0,77)
	BRIM3 (4. Datenschnitt mit Zensierung der Cross-over Patienten, 01.02.2012)	0,70 (95 %-KI: 0,57; 0,87)
	BRIM3 (4. Datenschnitt ohne Zensierung der Cross-over Patienten, 01.02.2012)	0,76 (95 %-KI: 0,63; 0,93)
	BRIM3 (5. Datenschnitt mit Zensierung der Cross-over Patienten, 20.12.2012)	0,78 (95 %-KI: 0,64; 0,94)
	BRIM3 (5. Datenschnitt ohne Zensierung der Cross-over Patienten, 20.12.2012)	0,79 (95 %-KI: 0,66; 0,95)
Quellen: (25, 26)		
DTIC = Dacarbazin; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall		

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

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

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

Homogenität der Ergebnisse

Für Nivolumab und Vemurafenib lag jeweils nur eine Studie vor, so dass keine Untersuchung auf Heterogenität erfolgte.

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

Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche – Basisanalyse

Nivolumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Nivolumab vs. Vemurafenib	
Studie Nivolumab	HR (SE)	Studie Vemurafenib	HR (SE)	HR	95 %-KI
Studie 066, klinischer Cut-off 23.5.2014	0,42 (1,19)	BRIM3 1. Schnittpunkt, klinischer Cut-off 30.12.2010	0,37 (1,20)	1,14	0,70; 1,85

Quelle: Indirekter Vergleich Tabelle 1.2 (84)
DTIC = Dacarbazin; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; SE = Standardfehler

Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche – Sensitivitätsanalyse

Nivolumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Nivolumab vs. Vemurafenib	
Studie Nivolumab	HR (SE)	Studie Vemurafenib	HR (SE)	HR	95 %-KI
CA209-066, klinischer Cut-off, 23.5.2014	0,42 (1,19)	BRIM3 (2. Datenschnitt ohne Zensierung der Cross-over Patienten 31.03.2011)	0,47 (1,16)	0,89	0,57; 1,40
		BRIM3 (2. Datenschnitt mit Zensierung der Cross-over)	0,44 (1,16)	0,95	0,61; 1,49

Nivolumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Nivolumab vs. Vemurafenib	
Studie Nivolumab	HR (SE)	Studie Vemurafenib	HR (SE)	HR	95 %-KI
		Patienten, 31.03.2011)			
		BRIM3 (3. Datenschnitt ohne Zensierung der Cross-over Patienten, 03.10.2011)	0,67 (1,12)	0,63	0,42; 0,93
		BRIM3 (3. Datenschnitt mit Zensierung der Cross-over Patienten, 03.10.2011)	0,62 (1,13)	0,68	0,45; 1,02
		BRIM3 (4. Datenschnitt mit Zensierung der Cross-over Patienten, 01.02.2012)	0,70 (1,11)	0,60	0,40; 0,89
		BRIM3 (4. Datenschnitt ohne Zensierung der Cross-over Patienten, 01.02.2012)	0,76 (1,10)	0,55	0,38; 0,81
		BRIM3 (5. Datenschnitt mit Zensierung der Cross-over Patienten, 20.12.2012)	0,78 (1,11)	0,54	0,36; 0,80
		BRIM3 (5. Datenschnitt ohne Zensierung der Cross-over Patienten, 20.12.2012)	0,79 (1,10)	0,53	0,36; 0,78
Quelle: Indirekter Vergleich Tabelle 1.2 (84)					
DTIC = Dacarbazin; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; SE = Standardfehler					

In der Sensitivitätsanalyse zeigen spätere Datenschnitten der BRIM3-Studie (4. und 5. Datenschnitt) sogar einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von Nivolumab gegenüber Vemurafenib, sogar dann, wenn bei Cross-over der BRIM3-Studie zensiert wurde.

Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die rein grafische, nicht adjustierte Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven der beiden Studien (Abbildung 21) und die 1-Jahres-Überlebensraten (Tabelle 4-205).

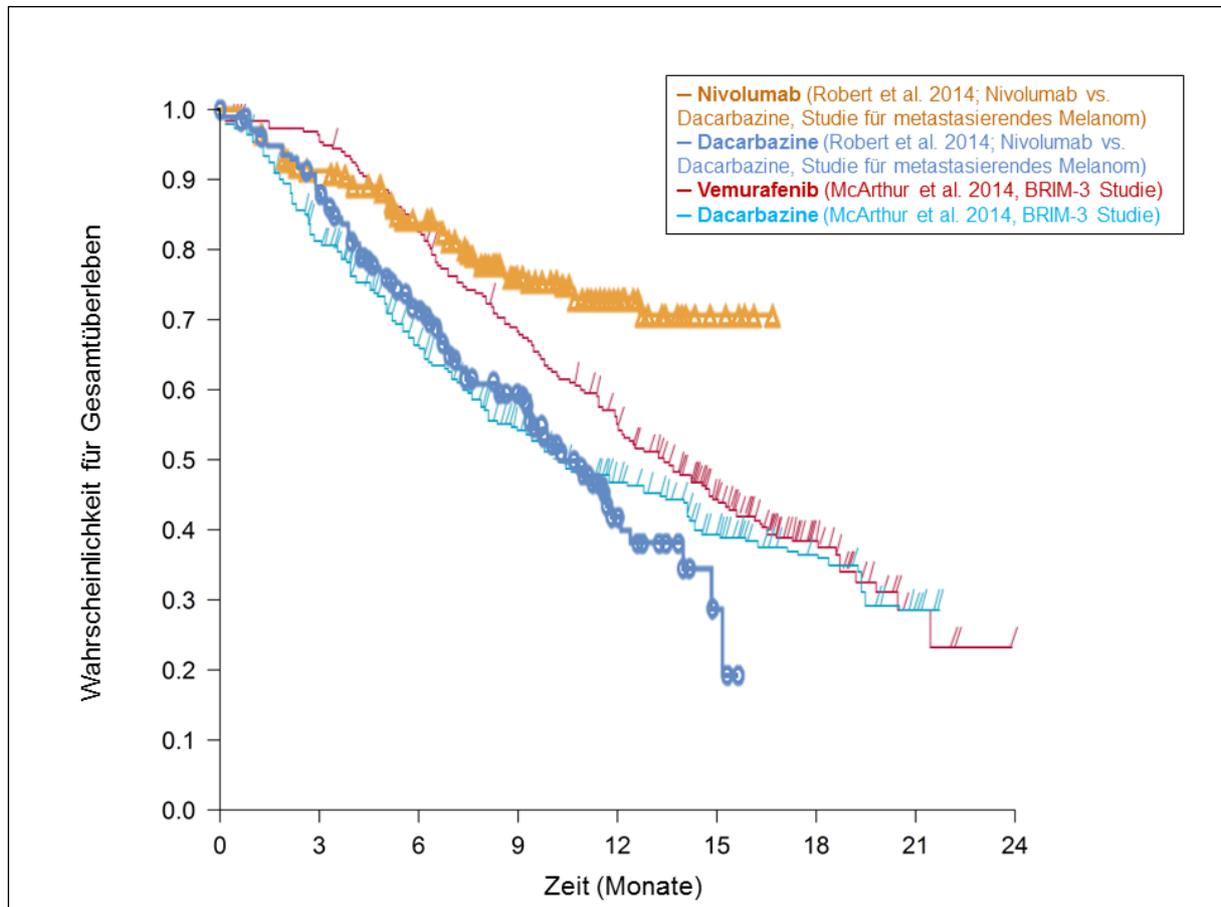


Abbildung 21: Modifizierte Zusammenschau der Kaplan-Meier-Kurven der Studien BRIM3 und CA209-066 für den Endpunkt OS
Quellen (53, 54, 80)

In der folgenden Tabelle sind die 1-Jahres-Überlebensraten auf Basis der Kaplan-Meier-Schätzer für die beiden Studien dargestellt. Die Überlebensrate des DTIC-Arms der CA209-066 liegt nur leicht oberhalb der Rate des DTIC-Arms der BRIM3-Studie (Differenz = 3,7 %). Die Raten der Studienarme mit Nivolumab und Vemurafenib zeigen dagegen einen deutlichen Vorteil für Nivolumab (17,2 %). Unter Einbeziehung des Unterschieds in den DTIC-Armen ergibt sich damit ein Vorteil von 13,5 % in den 1-Jahres-Überlebensraten von Nivolumab gegenüber Vemurafenib.

Tabelle 4-205: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-066 und BRIM3

Studie	Behandlungsgruppe	Geschätzte 1-Jahres-Überlebensraten ⁽¹⁾ in % (95 %-KI)
CA209-066	Nivolumab (N=210)	72,9 (65,5; 78,9)
	DTIC (N=208)	42,1 (33,0; 50,9)
BRIM3	Vemurafenib (N=337)	55,7 (50,3; 60,1)
	DTIC (N=338)	45,8 (40,1; 51,5)

Quellen: (25, 26)
DTIC = Dacarbazin; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Untersuchung auf Heterogenität wurde für Nivolumab und Vemurafenib nicht durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

Für BRIM3 ergab sich ein hohes Verzerrungspotential für Vemurafenib für den Endpunkt Mortalität, so dass Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden, in denen die Datenschnitte 2 bis 5 jeweils mit und ohne Zensierung der Cross-over Patienten durchgeführt wurden.

Insgesamt fand sich kein Unterschied zwischen Nivolumab und Vemurafenib im Endpunkt Mortalität. Sensitivitätsanalysen bezüglich der unterschiedlichen Zeitschnitte und Berücksichtigung der Cross-over Patienten bestätigten den fehlenden Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Für den 3. Datenschnitt ohne Zensierung der Cross-over Patienten und für den 4. und 5. Datenschnitt zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Nivolumab.

Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die Überlebensraten (Tabelle 4-205) sowie der reinen nicht-adjustierten grafischen Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven beider Studien (Abbildung 21).

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Nivolumab und Vemurafenib erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wobei DTIC in diesen Vergleichen als Brückenkomparator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 für die CA209-066 und im Nutzendossier für Vemurafenib (26) für die BRIM3 dargestellt, repräsentieren die eingeschlossenen Patienten eine für den deutschen Versorgungskontext relevante Population.

4.3.2.1.3.2 Endpunkt Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-206: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Verträglichkeit

Anzahl Studien	Studie	Nivolumab	DTIC	Vemurafenib
1	CA209-066	•	•	
1	BRIM3		•	•

DTIC = Dacarbazin

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

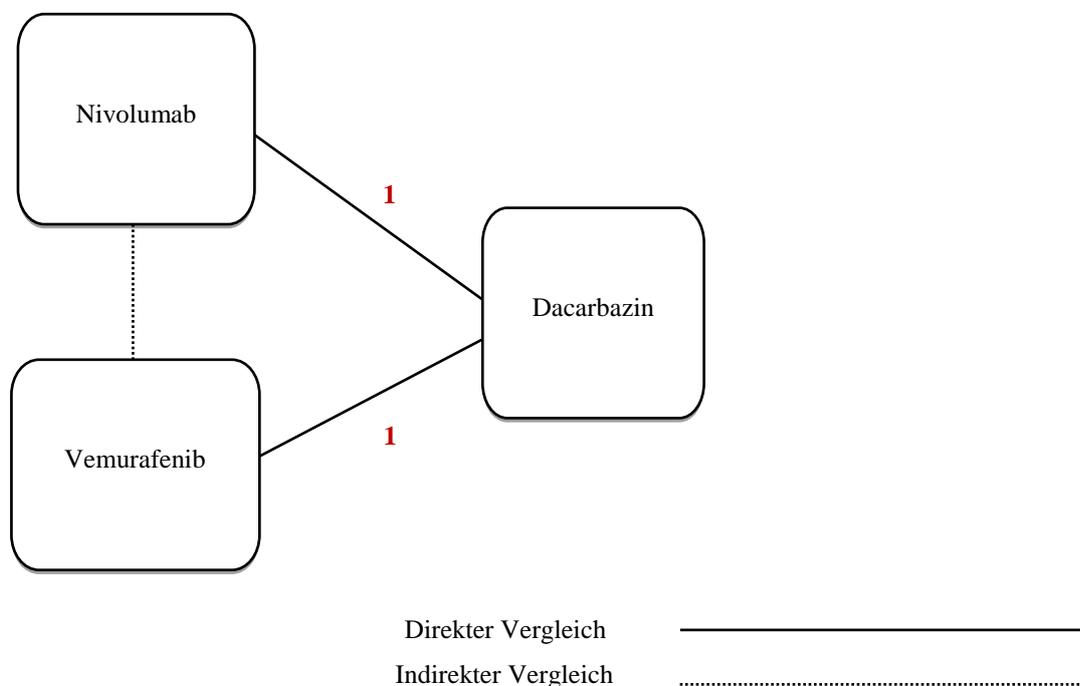


Abbildung 22: Netzwerkstruktur für den Endpunkt Verträglichkeit

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

Tabelle 4-207: Operationalisierung der Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
	Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse (UE), Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE (UEA)
CA209-066	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines UE, SUE bzw. UEA innerhalb des Beobachtungszeitraums (Behandlungsdauer + 30 Tage), der durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienmedikation verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung.
BRIM3	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines UE, SUE bzw. UEA innerhalb des Beobachtungszeitraums (Behandlungsdauer + 28 Tage), der durch den jeweiligen Prüfarzt dokumentiert wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienmedikation verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung.

Daten zu weiteren Verträglichkeitsendpunkten wie z.B. UE mit CTCAE Grad 3-4 wurden im Nutzendossier für Vemurafenib nicht dargestellt, so dass der indirekte Vergleich sich auf die UE, SUE und UEA beschränkt.

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

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

Tabelle 4-208: Bewertung des Verzerrungspotenzials von unerwünschten Ereignissen in Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-066	UE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
	SUE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
	UEA	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRIM3	UE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
	SUE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
	UEA	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
UE = Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse; SUE = schwerwiegende UE; UEA = Therapieabbruch wegen UE							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Nivolumab-Studie ist in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 diskutiert. Für die Nutzenbewertung wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Da der indirekte Vergleich gegen die BRIM3 auf Basis aller Patienten erfolgt, also unabhängig vom BRAF Status und damit eine Verzerrung durch die Einbeziehung von BRAF-Wildtyp-Patienten nicht auszuschließen ist, wird das Verzerrungspotenzial für den indirekten Vergleich als hoch eingestuft.

Für BRIM3 wurden die Endpunkte UE, schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE vom IQWiG mit niedrigem Verzerrungspotenzial bewertet (79). Dem wird sich in diesem Dossier angeschlossen.

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

Tabelle 4-209: Ergebnisse für Verträglichkeit aus Studien für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Intervention	Studie	Inzidenzen Verum vs. Dacarbazin n/N (%)	OR (95 %-KI)	RR (95 %-KI)	RD (95 %-KI)
UE	Nivolumab vs. DTIC	CA209-066	192/206 (93,2%) vs. 194/205 (94,6%)	0,78 (0,34; 1,76)	0,98 (0,94; 1,03)	-0,01 (-0,06; 0,03)
	Vemurafenib vs. DTIC	BRIM3	326/336 (97%) vs. 253/282 (90%)	3,74 (1,79; 7,81)	1,08 (1,04; 1,13)	0,07 (0,04; 0,12)
SUE	Nivolumab vs. DTIC	CA209-066	64/206 (31,1%) vs. 78/205 (38,0%)	0,73 (0,48; 1,10)	0,82 (0,63; 1,07)	-0,07 (-0,16; 0,02)
	Vemurafenib vs. DTIC	BRIM3	110/336 (33%) vs. 45/282 (16%)	2,56 (1,73; 3,79)	2,05 (1,51; 2,79)	0,17 (0,10; 0,23)
UEA	Nivolumab vs. DTIC	CA209-066	14/206 (6,8%) vs. 24/205 (11,7%)	0,55 (0,28; 1,10)	0,58 (0,31; 1,09)	-0,05 (-0,11; 0,01)
	Vemurafenib vs. DTIC	BRIM3	19/336 (6%) vs. 12/282 (4%)	1,35 (0,64; 2,83)	1,33 (0,66; 2,69)	0,01 (-0,02; 0,05)

Quellen: (25, 26)

Die Berechnung der Effektmaße OR und RD der BRIM3 basiert auf den berichteten rohen Inzidenzraten. Für die Berechnung der RD mit 95 %-KI wurde für die BRIM3-Studie der Score Test nach Farrington-Manning verwendet, für die Studie 066 der Test nach Newcombe. Für die Berechnung des OR mit 95 %-KI wurde angenommen, dass die logarithmierten Werte normalverteilt sind. Die Ergebnisse für das RR wurden dem IQWiG Report A12-08 (79) entnommen.

DTIC = Dacarbazin; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl Patienten in der Sicherheitspopulation; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko; SUE = schwerwiegende UE; UE = Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse; UEA = Therapieabbruch wegen UE;

In der Studie CA209-066 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab und dem Brückenkompator DTIC. Für Vemurafenib fanden sich signifikante Nachteile gegenüber DTIC in den UE und den SUE. In den UEA fanden sich keine Unterschiede.

Eine Untersuchung auf Heterogenität wurde nicht durchgeführt, da jeweils nur eine Studie zur Verfügung stand.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Für Nivolumab und Vemurafenib lag jeweils nur eine Studie vor, so dass keine Untersuchung auf Heterogenität erfolgte.

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-210: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – OR

Endpunkt	Nivolumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Nivolumab vs. Vemurafenib	
	Studie Nivolumab	OR (SE)	Studie Vemurafenib	OR (SE)	OR	95 %-KI
UE	CA209-066	0,78 (1,53)	BRIM3	3,74 (1,46)	0,21	0,07; 0,63
SUE	CA209-066	0,73 (1,24)	BRIM3	2,56 (1,22)	0,29	0,16; 0,51
UEA	CA209-066	0,55 (1,41)	BRIM3	1,35 (1,46)	0,41	0,15; 1,11

Quelle: Indirekter Vergleich Tabelle 1.2 (84)
DTIC = Dacarbazin; UE = Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse; SUE = schwerwiegende UE; UEA = Therapieabbruch wegen UE; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall

Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – RR

Endpunkt	Nivolumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Nivolumab vs. Vemurafenib	
	Studie Nivolumab	RR (SE)	Studie Vemurafenib	RR (SE)	RR	95 %-KI
UE	CA209-066	0,98 (1,02)	BRIM3	1,08 (1,02)	0,91	0,86; 0,96
SUE	CA209-066	0,82 (1,14)	BRIM3	2,05 (1,17)	0,40	0,27; 0,60
UEA	CA209-066	0,58 (1,38)	BRIM3	1,33 (1,43)	0,44	0,17; 1,12

Quelle: Indirekter Vergleich Tabelle 1.2 (84)
DTIC = Dacarbazin; UE = Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse; SUE = schwerwiegende UE; UEA = Therapieabbruch wegen UE; RR = Relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall

Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche – ARR

Endpunkt	Nivolumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Nivolumab vs. Vemurafenib	
	Studie Nivolumab	RD (SE)	Studie Vemurafenib	RD (SE)	ARR	95 %-KI
UE	CA209-066	-0,01 (0,03)	BRIM3	0,07 (0,02)	-0,08	-0,14; -0,02
SUE	CA209-066	-0,07 (0,05)	BRIM3	0,17 (0,04)	-0,24	-0,35; -0,13
UEA	CA209-066	-0,05 (0,03)	BRIM3	0,01 (0,02)	-0,06	-0,13; 0,01

Quelle: Indirekter Vergleich Tabelle 1.2 (84)
ARR = absolute Risikoreduktion; DTIC = Dacarbazin; KI = Konfidenzintervall; RD = Risikodifferenz; SUE = schwerwiegende UE; UE = Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse; UEA = Therapieabbruch wegen UE

Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Untersuchung auf Heterogenität wurde für Nivolumab und Vemurafenib nicht durchgeführt, da nur ein Datensatz bzw. nur eine Studie vorlag. Die Studie 338 wurde nicht in die Bewertung aufgenommen, obwohl Daten vorlagen, da in dieser Beobachtungsstudie die Verträglichkeit retrospektiv erhoben wurde und somit ein Vergleich mit einer prospektiven Studie wie der BRIM3 nicht sinnvoll interpretiert werden kann.

Insgesamt fanden sich nicht über alle Effektmaße hinweg signifikante Unterschiede zwischen Nivolumab und Vemurafenib im Endpunkt Verträglichkeit in der Kategorie UEA. Für die SUE und UE zeigt sich dagegen konsistent ein signifikanter Vorteil für Nivolumab in allen betrachteten Effektmaßen.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Nivolumab und Vemurafenib erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltet. Es konnten ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wobei DTIC in diesen Vergleichen als Brückenkompator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 für die CA209-066 und im Nutzendossier für Vemurafenib für die BRIM3 (26) dargestellt, repräsentieren die eingeschlossenen Patienten eine für den deutschen Versorgungskontext relevante Population.

4.3.2.1.3.3 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.2.

Subgruppenanalysen

In den folgenden Subgruppenanalysen wurden alle Subgruppen berücksichtigt, für die Daten für beide Studien vorlagen. Tests auf Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung wurden für den indirekten Vergleich nicht durchgeführt, da diese im Vergleich nach Bucher (29) nicht vorgesehen sind.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Subgruppen inkl. der a priori geplanten Subgruppenanalysen. Für die Studie CA209-066 wurden die entsprechenden Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität herangezogen, um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen.

Tabelle 4-213: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden – Indirekter Vergleich

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Mortalität	Verträglichkeit
ECOG PS ▪ 0	a priori geplant in der BRIM3 a priori geplant in der CA209-066	a priori geplant in der BRIM3 a priori geplant in der CA209-066

Gruppierende Variable Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Mortalität	Verträglichkeit
▪ 1		
Metastasierungs-Stadium zu Baseline ▪ M1a ▪ M1b ▪ M1c	a priori geplant in der BRIM3 post-hoc in der CA209-066 entsprechend den Trennpunkten der BRIM3	n.d.
LDH zu Baseline ▪ LDH normal ▪ LDH erhöht	a priori geplant in der BRIM3 a priori geplant in der CA209-066	n.d.
Alter (1) ▪ Alter <65 ▪ Alter >= 65	a priori geplant in der BRIM3 post-hoc in der CA209-066	a priori geplant in der BRIM3 post-hoc in der CA209-066
Alter (2) ▪ Alter <40 ▪ Alter 41-54 ▪ Alter 55-64 ▪ Alter 65-74 ▪ Alter >=75	a priori geplant in der BRIM3 post-hoc in der CA209-066 entsprechend den Trennpunkten der BRIM3	n.d.
Geschlecht ▪ Männlich ▪ Weiblich	a priori geplant in der BRIM3 a priori geplant in der CA209-066	a priori geplant in der BRIM3 a priori geplant in der CA209-066
Quellen:(25, 26) ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; PS = Performance Status		

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen definieren sich über die für Vemurafenib verfügbaren Subgruppenanalysen. Diese sind in der Bewertung von Vemurafenib in 2013 ausführlich diskutiert worden. Weitere Subgruppenanalysen oder andere Trennpunkte werden nicht betrachtet, da keine patientenindividuellen Daten für die BRIM3-Studie vorliegen und somit keine weiteren Subgruppenanalysen möglich sind. Für die CA209-066 sind diese in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 diskutiert.

Begründung, dass keine Meta-Analysen durchgeführt werden

Es liegen nur 2 RCT (CA209-066, BRIM3) zum indirekten Vergleich von Nivolumab versus Vemurafenib vor. Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle untersuchten Endpunkte.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen – Mortalität

Tabelle 4-214: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche – Basisanalyse

Subgruppe	Nivolumab vs. DTIC			Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib		
	Studie	HR	SE	Studie	HR	SE	HR	95 %-KI	
ECOG PS									
ECOG 0	066	0,32	1,27	BRIM3 1. oZ	0,31	1,32	1,03	0,50	2,12
ECOG 1	066	0,64	1,27	BRIM3 1. oZ	0,42	1,30	1,52	0,76	3,07
Metastasierungs-Stadium zu Baseline									
M1a	066	0,68	1,97	BRIM3 1. oZ	0,31	2,14	2,19	0,30	16,13
M1b	066	0,3	1,60	BRIM3 1. oZ	0,91	1,68	0,33	0,08	1,29
M1c	066	0,47	1,22	BRIM3 1. oZ	0,32	1,24	1,47	0,83	2,60
LDH zu Baseline									
LDH normal	066	0,35	1,37	BRIM3 1. oZ	0,37	1,41	0,95	0,38	2,34
LDH erhoeht	066	0,41	1,26	BRIM3 1. oZ	0,36	1,29	1,14	0,58	2,23
Alter (1)									
Alter <65	066	0,52	1,28	BRIM3 1. oZ	0,4	1,27	1,30	0,66	2,56
Alter >=65	066	0,34	1,28	BRIM3 1. oZ	0,33	1,45	1,03	0,43	2,46
Alter (2)									
Alter <40	066	1,01	1,80	BRIM3 1. oZ	0,53	1,53	1,91	0,46	7,89
Alter 41-54	066	0,41	1,48	BRIM3 1. oZ	0,25	1,45	1,64	0,57	4,75
Alter 55-64	066	0,49	1,47	BRIM3 1. oZ	0,47	1,47	1,04	0,36	3,04
Alter 65-74	066	0,44	1,36	BRIM3 1. oZ	0,12	2,03	3,67	0,81	16,65
Alter >=75	066	0,25	1,60	BRIM3 1. oZ	0,6	1,63	0,42	0,11	1,57
Geschlecht									
weiblich	066	0,56	1,31	BRIM3 1. oZ	0,49	1,33	1,14	0,53	2,47
maennlich	066	0,34	1,25	BRIM3 1. oZ	0,3	1,30	1,13	0,58	2,22
Quelle: Indirekter Vergleich Tabelle 2.2 (84)									
DTIC = Dacarbazin; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = Hazard Ratio; LDH = Laktatdehydrogenase; oZ = ohne Zensierung; SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall									

Tabelle 4-215: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche – Sensitivitätsanalyse

Subgruppe	Nivolumab vs. DTIC			Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib		
	Studie	HR	SE	Studie	HR	SE	HR	95 %-KI	
ECOG PS									
ECOG 0	066	0,32	1,27	BRIM3 2. oZ	0,43	1,22	0,74	0,40	1,37
ECOG 0	066	0,32	1,27	BRIM3 2. mZ	0,41	1,24	0,78	0,42	1,46
ECOG 0	066	0,32	1,27	BRIM3 3. oZ	0,69	1,16	0,46	0,27	0,80
ECOG 0	066	0,32	1,27	BRIM3 3. mZ	0,64	1,17	0,50	0,28	0,88
ECOG 0	066	0,32	1,27	BRIM3 4. oZ	0,79	1,14	0,41	0,24	0,69

Subgruppe	Nivolumab vs. DTIC			Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib		
	Studie	HR	SE	Studie	HR	SE	HR	95 %-KI	
ECOG 0	066	0,32	1,27	BRIM3 4. mZ	0,75	1,15	0,43	0,25	0,74
ECOG 0	066	0,32	1,27	BRIM3 5. oZ	0,85	1,12	0,38	0,22	0,63
ECOG 0	066	0,32	1,27	BRIM3 5. mZ	0,86	1,14	0,37	0,22	0,63
ECOG 1	066	0,64	1,27	BRIM3 2. oZ	0,52	1,22	1,23	0,67	2,28
ECOG 1	066	0,64	1,27	BRIM3 2. mZ	0,49	1,22	1,31	0,71	2,41
ECOG 1	066	0,64	1,27	BRIM3 3. oZ	0,62	1,18	1,03	0,58	1,82
ECOG 1	066	0,64	1,27	BRIM3 3. mZ	0,52	1,19	1,23	0,69	2,20
ECOG 1	066	0,64	1,27	BRIM3 4. oZ	0,69	1,18	0,93	0,52	1,64
ECOG 1	066	0,64	1,27	BRIM3 4. mZ	0,56	1,17	1,14	0,65	2,01
ECOG 1	066	0,64	1,27	BRIM3 5. oZ	0,66	1,15	0,97	0,56	1,67
ECOG 1	066	0,64	1,27	BRIM3 5. mZ	0,86	1,22	0,74	0,40	1,37
Metastasierungs-Stadium zu Baseline									
M1a	066	0,68	1,97	BRIM3 2. oZ	0,54	1,70	1,26	0,23	6,83
M1a	066	0,68	1,97	BRIM3 2. mZ	0,49	1,72	1,39	0,25	7,59
M1a	066	0,68	1,97	BRIM3 3. oZ	1,16	1,49	0,59	0,13	2,74
M1a	066	0,68	1,97	BRIM3 3. mZ	1,01	1,51	0,67	0,14	3,19
M1a	066	0,68	1,97	BRIM3 4. oZ	1,07	1,46	0,64	0,14	2,91
M1a	066	0,68	1,97	BRIM3 4. mZ	0,93	1,46	0,73	0,16	3,36
M1a	066	0,68	1,97	BRIM3 5. oZ	0,88	1,32	0,77	0,18	3,25
M1a	066	0,68	1,97	BRIM3 5. mZ	0,96	1,44	0,71	0,16	3,20
M1b	066	0,3	1,60	BRIM3 2. oZ	0,77	1,47	0,39	0,12	1,28
M1b	066	0,3	1,60	BRIM3 2. mZ	0,74	1,47	0,41	0,12	1,32
M1b	066	0,3	1,60	BRIM3 3. oZ	1,04	1,31	0,29	0,10	0,83
M1b	066	0,3	1,60	BRIM3 3. mZ	0,96	1,34	0,31	0,11	0,92
M1b	066	0,3	1,60	BRIM3 4. oZ	1,18	1,28	0,25	0,09	0,72
M1b	066	0,3	1,60	BRIM3 4. mZ	1,07	1,30	0,28	0,10	0,80
M1b	066	0,3	1,60	BRIM3 5. oZ	0,97	1,24	0,31	0,11	0,85
M1b	066	0,3	1,60	BRIM3 5. mZ	0,96	1,44	0,31	0,10	1,00
M1c	066	0,47	1,22	BRIM3 2. oZ	0,41	1,17	1,15	0,70	1,88
M1c	066	0,47	1,22	BRIM3 2. mZ	0,39	1,18	1,21	0,73	2,00
M1c	066	0,47	1,22	BRIM3 3. oZ	0,57	1,13	0,82	0,53	1,29
M1c	066	0,47	1,22	BRIM3 3. mZ	0,52	1,14	0,90	0,57	1,44
M1c	066	0,47	1,22	BRIM3 4. oZ	0,63	1,13	0,75	0,48	1,17
M1c	066	0,47	1,22	BRIM3 4. mZ	0,57	1,13	0,82	0,53	1,29
M1c	066	0,47	1,22	BRIM3 5. oZ	0,68	1,11	0,69	0,45	1,07
M1c	066	0,47	1,22	BRIM3 5. mZ	1,05	1,28	0,45	0,24	0,83
LDH zu Baseline									
LDH normal	066	0,35	1,37	BRIM3 2. oZ	0,46	1,27	0,76	0,35	1,64
LDH normal	066	0,35	1,37	BRIM3 2. mZ	0,44	1,28	0,80	0,36	1,74
LDH normal	066	0,35	1,37	BRIM3 3. oZ	0,72	1,18	0,49	0,24	0,97

Subgruppe	Nivolumab vs. DTIC			Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib		
	Studie	HR	SE	Studie	HR	SE	HR	95 %-KI	
LDH normal	066	0,35	1,37	BRIM3 3. mZ	0,65	1,19	0,54	0,27	1,09
LDH normal	066	0,35	1,37	BRIM3 4. oZ	0,86	1,15	0,41	0,21	0,80
LDH normal	066	0,35	1,37	BRIM3 4. mZ	0,77	1,17	0,45	0,23	0,90
LDH normal	066	0,35	1,37	BRIM3 5. oZ	0,85	1,14	0,41	0,21	0,80
LDH normal	066	0,35	1,37	BRIM3 5. mZ	0,88	1,15	0,40	0,20	0,78
LDH erhoelt	066	0,41	1,26	BRIM3 2. oZ	0,43	1,20	0,95	0,53	1,70
LDH erhoelt	066	0,41	1,26	BRIM3 2. mZ	0,41	1,21	1,00	0,55	1,81
LDH erhoelt	066	0,41	1,26	BRIM3 3. oZ	0,57	1,15	0,72	0,42	1,23
LDH erhoelt	066	0,41	1,26	BRIM3 3. mZ	0,5	1,17	0,82	0,47	1,42
LDH erhoelt	066	0,41	1,26	BRIM3 4. oZ	0,61	1,14	0,67	0,40	1,14
LDH erhoelt	066	0,41	1,26	BRIM3 4. mZ	0,55	1,16	0,75	0,43	1,28
LDH erhoelt	066	0,41	1,26	BRIM3 5. oZ	0,65	1,14	0,63	0,37	1,07
LDH erhoelt	066	0,41	1,26	BRIM3 5. mZ	0,57	1,14	0,72	0,43	1,21
Alter (1)									
Alter <65	066	0,52	1,28	BRIM3 2. oZ	0,55	1,18	0,95	0,53	1,69
Alter <65	066	0,52	1,28	BRIM3 2. mZ	0,52	1,17	1,00	0,56	1,78
Alter <65	066	0,52	1,28	BRIM3 3. oZ	0,72	1,14	0,72	0,42	1,25
Alter <65	066	0,52	1,28	BRIM3 3. mZ	0,67	1,14	0,78	0,45	1,34
Alter <65	066	0,52	1,28	BRIM3 4. oZ	0,82	1,12	0,63	0,37	1,08
Alter <65	066	0,52	1,28	BRIM3 4. mZ	0,77	1,13	0,68	0,39	1,16
Alter <65	066	0,52	1,28	BRIM3 5. oZ	0,85	1,11	0,61	0,36	1,04
Alter <65	066	0,52	1,28	BRIM3 5. mZ	0,85	1,12	0,61	0,36	1,04
Alter >=65	066	0,34	1,28	BRIM3 2. oZ	0,27	1,35	1,26	0,59	2,69
Alter >=65	066	0,34	1,28	BRIM3 2. mZ	0,26	1,37	1,31	0,60	2,87
Alter >=65	066	0,34	1,28	BRIM3 3. oZ	0,5	1,26	0,68	0,35	1,31
Alter >=65	066	0,34	1,28	BRIM3 3. mZ	0,42	1,28	0,81	0,41	1,60
Alter >=65	066	0,34	1,28	BRIM3 4. oZ	0,56	1,22	0,61	0,33	1,13
Alter >=65	066	0,34	1,28	BRIM3 4. mZ	0,47	1,26	0,72	0,37	1,40
Alter >=65	066	0,34	1,28	BRIM3 5. oZ	0,59	1,20	0,58	0,32	1,05
Alter >=65	066	0,34	1,28	BRIM3 5. mZ	0,53	1,24	0,64	0,34	1,21
Alter (2)									
Alter <40	066	1,01	1,80	BRIM3 2. oZ	0,54	1,40	1,87	0,50	7,03
Alter <40	066	1,01	1,80	BRIM3 2. mZ	0,54	1,40	1,87	0,50	7,03
Alter <40	066	1,01	1,80	BRIM3 3. oZ	0,65	1,30	1,55	0,44	5,47
Alter <40	066	1,01	1,80	BRIM3 3. mZ	0,64	1,30	1,58	0,45	5,58
Alter <40	066	1,01	1,80	BRIM3 4. oZ	0,78	1,27	1,29	0,37	4,47
Alter <40	066	1,01	1,80	BRIM3 4. mZ	0,75	1,27	1,35	0,39	4,66
Alter <40	066	1,01	1,80	BRIM3 5. oZ	0,77	1,25	1,31	0,38	4,48
Alter <40	066	1,01	1,80	BRIM3 5. mZ	0,73	1,27	1,38	0,40	4,77
Alter 41-54	066	0,41	1,48	BRIM3 2. oZ	0,47	1,30	0,87	0,35	2,20

Subgruppe	Nivolumab vs. DTIC			Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib		
	Studie	HR	SE	Studie	HR	SE	HR	95 %-KI	
Alter 41-54	066	0,41	1,48	BRIM3 2. mZ	0,44	1,31	0,93	0,37	2,37
Alter 41-54	066	0,41	1,48	BRIM3 3. oZ	0,71	1,22	0,58	0,24	1,37
Alter 41-54	066	0,41	1,48	BRIM3 3. mZ	0,63	1,23	0,65	0,27	1,55
Alter 41-54	066	0,41	1,48	BRIM3 4. oZ	0,82	1,19	0,50	0,22	1,16
Alter 41-54	066	0,41	1,48	BRIM3 4. mZ	0,72	1,20	0,57	0,24	1,33
Alter 41-54	066	0,41	1,48	BRIM3 5. oZ	0,91	1,18	0,45	0,20	1,04
Alter 41-54	066	0,41	1,48	BRIM3 5. mZ	0,89	1,19	0,46	0,20	1,07
Alter 55-64	066	0,49	1,47	BRIM3 2. oZ	0,68	1,35	0,72	0,28	1,87
Alter 55-64	066	0,49	1,47	BRIM3 2. mZ	0,63	1,33	0,78	0,30	1,99
Alter 55-64	066	0,49	1,47	BRIM3 3. oZ	0,82	1,25	0,60	0,25	1,43
Alter 55-64	066	0,49	1,47	BRIM3 3. mZ	0,77	1,26	0,64	0,26	1,54
Alter 55-64	066	0,49	1,47	BRIM3 4. oZ	0,92	1,22	0,53	0,23	1,25
Alter 55-64	066	0,49	1,47	BRIM3 4. mZ	0,91	1,25	0,54	0,23	1,29
Alter 55-64	066	0,49	1,47	BRIM3 5. oZ	0,86	1,20	0,57	0,25	1,32
Alter 55-64	066	0,49	1,47	BRIM3 5. mZ	0,91	1,23	0,54	0,23	1,27
Alter 65-74	066	0,44	1,36	BRIM3 2. oZ	0,18	1,62	2,44	0,80	7,51
Alter 65-74	066	0,44	1,36	BRIM3 2. mZ	0,17	1,57	2,59	0,88	7,58
Alter 65-74	066	0,44	1,36	BRIM3 3. oZ	0,56	1,33	0,79	0,34	1,79
Alter 65-74	066	0,44	1,36	BRIM3 3. mZ	0,47	1,35	0,94	0,40	2,18
Alter 65-74	066	0,44	1,36	BRIM3 4. oZ	0,63	1,29	0,70	0,32	1,54
Alter 65-74	066	0,44	1,36	BRIM3 4. mZ	0,54	1,33	0,81	0,36	1,85
Alter 65-74	066	0,44	1,36	BRIM3 5. oZ	0,65	1,27	0,68	0,32	1,45
Alter 65-74	066	0,44	1,36	BRIM3 5. mZ	0,61	1,31	0,72	0,32	1,61
Alter >=75	066	0,25	1,60	BRIM3 2. oZ	0,43	1,48	0,58	0,18	1,92
Alter >=75	066	0,25	1,60	BRIM3 2. mZ	0,41	1,48	0,61	0,18	2,02
Alter >=75	066	0,25	1,60	BRIM3 3. oZ	0,35	1,45	0,71	0,22	2,29
Alter >=75	066	0,25	1,60	BRIM3 3. mZ	0,32	1,47	0,78	0,24	2,57
Alter >=75	066	0,25	1,60	BRIM3 4. oZ	0,39	1,41	0,64	0,21	1,99
Alter >=75	066	0,25	1,60	BRIM3 4. mZ	0,32	1,47	0,78	0,24	2,57
Alter >=75	066	0,25	1,60	BRIM3 5. oZ	0,37	1,37	0,68	0,22	2,04
Alter >=75	066	0,25	1,60	BRIM3 5. mZ	0,32	1,47	0,78	0,24	2,57
Geschlecht									
weiblich	066	0,56	1,31	BRIM3 2. oZ	0,57	1,25	0,98	0,50	1,94
weiblich	066	0,56	1,31	BRIM3 2. mZ	0,56	1,24	1,00	0,51	1,96
weiblich	066	0,56	1,31	BRIM3 3. oZ	0,78	1,18	0,72	0,38	1,34
weiblich	066	0,56	1,31	BRIM3 3. mZ	0,7	1,19	0,80	0,43	1,50
weiblich	066	0,56	1,31	BRIM3 4. oZ	0,81	1,18	0,69	0,37	1,28
weiblich	066	0,56	1,31	BRIM3 4. mZ	0,74	1,17	0,76	0,41	1,40
weiblich	066	0,56	1,31	BRIM3 5. oZ	0,79	1,15	0,71	0,39	1,29
weiblich	066	0,56	1,31	BRIM3 5. mZ	0,79	1,17	0,71	0,38	1,31

	Nivolumab vs. DTIC			Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib		
Subgruppe	Studie	HR	SE	Studie	HR	SE	HR	95 %-KI	
maennlich	066	0,34	1,25	BRIM3 2. oZ	0,39	1,21	0,87	0,49	1,54
maennlich	066	0,34	1,25	BRIM3 2. mZ	0,36	1,20	0,94	0,54	1,67
maennlich	066	0,34	1,25	BRIM3 3. oZ	0,6	1,16	0,57	0,34	0,95
maennlich	066	0,34	1,25	BRIM3 3. mZ	0,56	1,17	0,61	0,36	1,04
maennlich	066	0,34	1,25	BRIM3 4. oZ	0,73	1,14	0,47	0,28	0,78
maennlich	066	0,34	1,25	BRIM3 4. mZ	0,67	1,15	0,51	0,30	0,85
maennlich	066	0,34	1,25	BRIM3 5. oZ	0,78	1,12	0,44	0,27	0,71
maennlich	066	0,34	1,25	BRIM3 5. mZ	0,76	1,14	0,45	0,27	0,74

Quelle: Indirekter Vergleich Tabelle 2.2 (84)
DTIC = Dacarbazin; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = Hazard Ratio; LDH = Laktatdehydrogenase; mZ = mit Zensierung; oZ = ohne Zensierung; SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

Ergebnisse der Subgruppenanalysen – Verträglichkeit

Tabelle 4-216: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE aus RCT für indirekte Vergleiche – Basisanalyse

	Nivolumab vs. DTIC			Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib		
Subgruppe	Studie	RR	SE	Studie	RR	SE	RR	95 %-KI	
ECOG PS									
ECOG 0	066	0,99	1,04	BRIM3 1. oZ	1,09	1,03	0,91	0,82	1,01
ECOG 1	066	N.M.E.	N.M.E.	BRIM3 1. oZ	1,06	1,03	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.
Alter (1)									
Alter <65	066	0,97	1,03	BRIM3 1. oZ	1,09	1,02	0,89	0,82	0,96
Alter >=65	066	0,99	1,03	BRIM3 1. oZ	1,04	1,04	0,95	0,86	1,05
Geschlecht									
weiblich	066	0,96	1,05	BRIM3 1. oZ	1,06	1,02	0,91	0,82	1,00
maennlich	066	1,01	1,03	BRIM3 1. oZ	1,10	1,03	0,92	0,84	1,00

Quelle: Indirekter Vergleich Tabelle 2.2 (84)
DTIC = Dacarbazin; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar wegen Nullzelle; RR = Relatives Risiko; oZ = ohne Zensierung; SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

Tabelle 4-217: Ergebnisse für den Endpunkt jegliches UE aus RCT für indirekte Vergleiche – Sensitivitätsanalyse

	Nivolumab vs. DTIC			Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib		
Subgruppe	Studie	RR	SE	Studie	RR	SE	RR	95 %-KI	
ECOG PS									
ECOG 0	066	0,99	1,04	BRIM3 2. oZ	1,09	1,02	0,91	0,82	1,00

	Nivolumab vs. DTIC			Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib		
Subgruppe	Studie	RR	SE	Studie	RR	SE	RR	95 %-KI	
ECOG 1	066	N.M.E.	N.M.E.	BRIM3 2. oZ	1,05	1,02	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.
Alter (1)									
Alter <65	066	0,97	1,03	BRIM3 2. oZ	1,08	1,02	0,90	0,83	0,97
Alter >=65	066	0,99	1,03	BRIM3 2. oZ	1,07	1,04	0,93	0,84	1,01
Geschlecht									
weiblich	066	0,96	1,05	BRIM3 2. oZ	1,06	1,02	0,91	0,82	1,00
maennlich	066	1,01	1,03	BRIM3 2. oZ	1,09	1,02	0,93	0,86	1,00
Quelle: Indirekter Vergleich Tabelle 2.2 (84) DTIC = Dacarbazin; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar wegen Nullzelle; RR = Relatives Risiko; oZ = ohne Zensierung; SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall									

Tabelle 4-218: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwerwiegende UE aus RCT für indirekte Vergleiche – Basisanalyse

	Nivolumab vs. DTIC			Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib		
Subgruppe	Studie	RR	SE	Studie	RR	SE	RR	95 %-KI	
ECOG PS									
ECOG 0	066	0,94	1,22	BRIM3 1. oZ	2,71	1,24	0,35	0,20	0,61
ECOG 1	066	0,81	1,21	BRIM3 1. oZ	1,30	1,27	0,62	0,34	1,14
Alter (1)									
Alter <65	066	0,75	1,19	BRIM3 1. oZ	1,70	1,20	0,44	0,27	0,73
Alter >=65	066	0,88	1,24	BRIM3 1. oZ	3,24	1,42	0,27	0,12	0,60
Geschlecht									
weiblich	066	0,76	1,24	BRIM3 1. oZ	1,84	1,27	0,41	0,22	0,77
maennlich	066	0,86	1,19	BRIM3 1. oZ	2,23	1,24	0,39	0,22	0,66
Quelle: Indirekter Vergleich Tabelle 2.2 (84) DTIC = Dacarbazin; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RR = Relatives Risiko; oZ = ohne Zensierung; SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall									

Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende UE aus RCT für indirekte Vergleiche – Sensitivitätsanalyse

	Nivolumab vs. DTIC			Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib		
Subgruppe	Studie	RR	SE	Studie	RR	SE	RR	95 %-KI	
ECOG PS									
ECOG 0	066	0,94	1,22	BRIM3 2. oZ	3,14	1,20	0,30	0,18	0,51
ECOG 1	066	0,81	1,21	BRIM3 2. oZ	1,81	1,22	0,45	0,26	0,77
Alter (1)									
Alter <65	066	0,75	1,19	BRIM3 2. oZ	2,20	1,17	0,34	0,21	0,54

	Nivolumab vs. DTIC			Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib		
Subgruppe	Studie	RR	SE	Studie	RR	SE	RR	95 %-KI	
Alter >=65	066	0,88	1,24	BRIM3 2. oZ	3,42	1,33	0,26	0,13	0,52
Geschlecht									
weiblich	066	0,76	1,24	BRIM3 2. oZ	2,04	1,21	0,37	0,21	0,65
maennlich	066	0,86	1,19	BRIM3 2. oZ	3,10	1,22	0,28	0,17	0,47
Quelle: Indirekter Vergleich Tabelle 2.2 (84) DTIC = Dacarbazin; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RR = Relatives Risiko; oZ = ohne Zensierung; SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall									

Tabelle 4-220: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Therapie führen, aus RCT für indirekte Vergleiche – Basisanalyse

	Nivolumab vs. DTIC			Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib		
Subgruppe	Studie	RR	SE	Studie	RR	SE	RR	95 %-KI	
ECOG PS									
ECOG 0	066	1,10	1,70	BRIM3 1. oZ	1,11	1,53	0,99	0,26	3,76
ECOG 1	066	0,52	1,55	BRIM3 1. oZ	1,98	1,96	0,26	0,05	1,27
Alter (1)									
Alter <65	066	0,49	1,62	BRIM3 1. oZ	1,02	1,54	0,48	0,14	1,70
Alter >=65	066	0,67	1,53	BRIM3 1. oZ	2,47	2,17	0,27	0,05	1,54
Geschlecht									
weiblich	066	0,50	1,64	BRIM3 1. oZ	1,50	1,65	0,33	0,08	1,33
maennlich	066	0,65	1,54	BRIM3 1. oZ	1,20	1,67	0,54	0,15	2,01
Quelle: Indirekter Vergleich Tabelle 2.2 (84) DTIC = Dacarbazin; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RR = Relatives Risiko; oZ = ohne Zensierung; SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall									

Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Therapie führen, aus RCT für indirekte Vergleiche – Sensitivitätsanalyse

	Nivolumab vs. DTIC			Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib		
Subgruppe	Studie	RR	SE	Studie	RR	SE	RR	95 %-KI	
ECOG PS									
ECOG 0	066	1,10	1,70	BRIM3 2. oZ	2,56	1,66	0,43	0,10	1,80
ECOG 1	066	0,52	1,55	BRIM3 2. oZ	7,65	2,84	0,07	0,01	0,62
Alter (1)									
Alter <65	066	0,49	1,62	BRIM3 2. oZ	3,04	1,75	0,16	0,04	0,69
Alter >=65	066	0,67	1,53	BRIM3 2. oZ	3,51	2,11	0,19	0,04	1,03
Geschlecht									
weiblich	066	0,50	1,64	BRIM3 2. oZ	2,72	1,76	0,18	0,04	0,80
maennlich	066	0,65	1,54	BRIM3 2. oZ	4,89	2,14	0,13	0,02	0,74

	Nivolumab vs. DTIC			Vemurafenib vs. DTIC			Nivolumab vs. Vemurafenib	
Subgruppe	Studie	RR	SE	Studie	RR	SE	RR	95 %-KI
Quelle: Indirekter Vergleich Tabelle 2.2 (84)								
DTIC = Dacarbazin; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RR = Relatives Risiko; oZ = ohne Zensierung; SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall								

Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Untersuchung auf Heterogenität wurde für Nivolumab und Vemurafenib nicht durchgeführt, da jeweils nur eine Studie vorlag.

Für die Studie CA209-066 lag für den Endpunkt Mortalität ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da in den indirekten Vergleich alle Patienten unabhängig vom BRAF Status aufgenommen wurden. Für BRIM3 ergab sich durch Cross-over ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial für Vemurafenib für den Endpunkt Mortalität, so dass Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden, in denen die Datenschnitte 2 bis 5 jeweils mit und ohne Zensierung der Cross-over Patienten durchgeführt wurden.

Insgesamt fanden sich zur Gesamtpopulation konsistente Ergebnisse zwischen Nivolumab und Vemurafenib im Endpunkt Mortalität. Für die Hauptanalyse zeigten sich keine Unterschiede. Sensitivitätsanalysen bezüglich der unterschiedlichen Zeitschnitte und Berücksichtigung der Cross-over Patienten bestätigten den fehlenden Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Nur für den 3. Schnittpunkt ohne Zensierung und für den 4. und 5. Schnittpunkt mit und ohne Zensierung der Cross-over Patienten zeigten sich signifikante Vorteile für Nivolumab.

Für den Endpunkt Mortalität waren die Hazard Ratios für den Vergleich von Nivolumab und Vemurafenib in den Subgruppen wie erwartet nicht gleichgerichtet, da keine Unterschiede zwischen den Behandlungen bezüglich der Mortalität erwartet wurden und somit die Punktschätzer zufällig unter oder oberhalb der 1 liegen. Dies ist zum Teil auch innerhalb einer Kategorie der Subgruppenanalysen zwischen den verschiedenen Datenschnitten der Fall. Eine Heterogenität zwischen den verschiedenen Subgruppenkategorien läßt sich davon daher nicht ableiten. Für die Endpunkte der Verträglichkeit jegliches UE, schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sehr konsistent sind zu den Analysen der Gesamtpopulation. Somit werden für die Herleitung des Zusatznutzens nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Nivolumab und Vemurafenib erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wobei DTIC in diesen Vergleichen als Brückenkompator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-222: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien – entfällt

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-223: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-224: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien – entfällt

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.2.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der

Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-225: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen – entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.2.***

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Für die Teilpopulation A1 – Therapienaive BRAF-V600-Mutation-positive Patienten – wurde mangels direkt vergleichender Studien ein indirekter Vergleich von Nivolumab gegen die ZVT Vemurafenib durchgeführt. Hierfür wurde für Nivolumab die Studie CA209-066 herangezogen, für Vemurafenib die Studie BRIM3. Letztere wurde in den Nutzendossiers zu Vemurafenib in 2012 und 2013 ausführlich inkl. Subgruppen für den Endpunkt Mortalität dargestellt, so dass in diesem indirekten Vergleich auch Subgruppenanalysen möglich waren. Eine Untersuchung auf Heterogenität wurde für Nivolumab und Vemurafenib nicht durchgeführt, da jeweils nur eine Studie vorlag.

Endpunkt Mortalität

Für die Studie CA209-066 lag für den Endpunkt Mortalität ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da in den indirekten Vergleich alle Patienten unabhängig vom BRAF Status aufgenommen wurden. Für BRIM3 ergab sich ebenfalls ein hohes Verzerrungspotential für Vemurafenib für den Endpunkt Mortalität, so dass Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden, in denen die Datenschnitte 2 bis 5 jeweils mit und ohne Zensierung der Cross-over Patienten durchgeführt wurden.

Insgesamt fand sich kein Unterschied zwischen Nivolumab und Vemurafenib im Endpunkt Mortalität (HR = 1,14; 95 %-KI: 0,70; 1,85). Sensitivitätsanalysen bezüglich der unterschiedlichen Zeitschnitte und Berücksichtigung der Cross-Over Patienten bestätigten den fehlenden Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Für den 3. Datenschnitt ohne Zensierung der Cross-over Patienten und für den 4. und 5. Datenschnitt zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Nivolumab mit HRs unterhalb von 0,70 und 95 %-Konfidenzintervallen unterhalb von 1.

Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die Überlebensraten (Tabelle 4-205) sowie der reinen nicht-adjustierten grafischen Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven beider Studien (Abbildung 21).

In den Subgruppen fanden sich insgesamt zur Gesamtpopulation konsistente Ergebnisse zwischen Nivolumab und Vemurafenib im Endpunkt Mortalität. Die Hazard Ratios für den Vergleich von Nivolumab und Vemurafenib waren in den Subgruppen wie erwartet nicht gleichgerichtet, da keine Unterschiede zwischen den Behandlungen bezüglich der Mortalität erwartet wurden und somit die Punktschätzer zufällig unter oder oberhalb der 1 liegen. Dies ist zum Teil auch innerhalb einer Kategorie der Subgruppenanalysen zwischen den verschiedenen Datenschnitten der Fall. Eine Heterogenität zwischen den verschiedenen Subgruppenkategorien läßt sich davon daher nicht ableiten. Da die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sehr konsistent sind zu den Analysen der Gesamtpopulation, werden für die Herleitung des Zusatznutzens nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Endpunkt Verträglichkeit

Für die SUE zeigt sich konsistent ein signifikanter Vorteil für Nivolumab in allen betrachteten Effektmaßen [RR = 0,40, 95 %-KI (0,27; 0,60); OR = 0,29, 95 %-KI (0,16; 0,51); RD = -0,24, 95 %-KI (-0,35; -0,13)]. Für jegliche UE fanden sich ebenfalls signifikante Vorteile für Nivolumab. Für die UEA fanden sich teilweise, nicht über alle Effektmaße hinweg, ein signifikanter Vorteil für Nivolumab.

In den Subgruppen fanden sich insgesamt zur Gesamtpopulation konsistente Ergebnisse zwischen Nivolumab und Vemurafenib in den Endpunkten jegliches UE, schwerwiegende UE und UE, die zum Abbruch der Therapie führten. Daher werden für die Herleitung des Zusatznutzens nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Nivolumab und Vemurafenib erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wobei DTIC in diesen Vergleichen als Brückenkomparator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Es wurden keine weiteren Unterlagen zusätzlich zum oben beschriebenen indirekten Vergleich dargestellt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

4.4.1.1 A1: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-positive Patienten, indirekter Vergleich mit Vemurafenib

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Nivolumab gegenüber der ZVT Vemurafenib für die Teilpopulation der therapienaiven BRAF-V600-positiven Patienten erfolgt mittels indirektem Vergleich, da keine direkt vergleichenden RCT zur Verfügung stehen. Herangezogen für den indirekten Vergleich wurde für Nivolumab die Studie CA209-066 mit therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten, für Vemurafenib die Studie BRIM3 mit therapienaiven BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten. Als Brückenkompator dient DTIC, welches in beiden Studien die Therapie in der Kontrollgruppe darstellte.

CA209-066 ist eine multizentrische, doppelblinde RCT. Die Ergebnisse von CA209-066 können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). BRIM3 ist ebenfalls eine multizentrische, doppelblinde RCT, deren Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (Abschnitt 4.3.2.1.3). Beide Studien entsprechen damit der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO (85).

Die dabei betrachteten und im indirekten Vergleich verfügbaren Endpunkte Gesamtüberleben und Verträglichkeit, gemessen als Gesamrate an UE, SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, werden als valide und patientenrelevant betrachtet.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene und für alle betrachteten Endpunkte sowie für die von den Patienten berichteten Endpunkte wurde für die BRIM3 als niedrig eingestuft. Für die CA209-066 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft, da die Studie qualitativ hochwertig ist und adäquat durchgeführt wurde. Auf Endpunktebene wird dagegen das Verzerrungspotenzial für alle betrachteten Endpunkte als hoch eingestuft, da die Patientenpopulation nicht die BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten einschloss, sondern ausschließlich Patienten ohne BRAF-V600-Mutation.

In Abschnitt 4.3.2.1.2.1 wurde dargelegt, dass sowohl Wirksamkeit wie auch Verträglichkeit sowohl für DTIC wie auch Nivolumab unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus ist. Weder für das PFS, das ORR sowie für unerwünschte Ereignisse konnten mögliche Effektmodifikationen durch den BRAF-V600-Mutationsstatus detektiert werden, so dass das

Verzerrungspotenzial zwar als hoch eingestuft wurde, dieses aber nur zu einer wenig verminderten Ergebnissicherheit bezüglich der vorgelegten Evidenz führt.

Indirekte Vergleiche können für die Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, wenn qualitativ hochwertige Studien in einem adjustierten indirekten Vergleich zusammengeführt werden können und die Studien homogen und gleichartig sind bezüglich Kriterien wie Patientenpopulation und Studiendesign. Dieses ist der Fall für die Studien CA209-066 und BRIM3, so dass der indirekte Vergleich auf einer soliden Datenbasis durchgeführt wurde.

Zusammengefasst ist die Aussagekraft der Nachweise für die zu betrachtenden therapie-naiven BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten im Vergleich zur ZVT Vemurafenib aus zwei Gründen moderat: Die Verwendung eines indirekten Vergleichs führt trotz Einschlusses zweier qualitativ hochwertiger Studien der Evidenzstufe Ib zu einer eingeschränkten Ergebnissicherheit. Zum anderen liegt für die CA209-066 wegen der Studienpopulation BRAF-V600-Mutation-negativer Patienten ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Daher wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

4.4.1.2 Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten

A2-1: Vergleich mit DTIC (ausgewählte ZVT)

Für den direkten Vergleich von Nivolumab vs. DTIC jeweils als Monotherapie konnte die RCT CA209-066 identifiziert werden.

CA209-066 ist eine internationale, doppelblinde RCT. Die Ergebnisse von CA209-066 können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1).

„Vorrangig sind für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin entspricht und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie [...] durchgeführt wurden.“ (G-BA-VerfO 5. Kapitel § 5 (5) 2)(85).

Die vorliegende Studie CA209-066 entspricht diesen Kriterien und ist somit für den Nachweis des Zusatznutzens von Nivolumab prädestiniert.

CA209-066 ist eine RCT und entspricht somit der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO (85).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und unerwünschte Ereignisse (UE) wurde als niedrig eingestuft. Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2).

Darüber hinaus war die RCT CA209-066 eine Phase-III-Zulassungsstudie.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Studienpopulation von CA209-066 für therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (Vergleich mit DTIC, A2-1) hoch. Denn trotz des Verzerrungspotenzials zu Ungunsten von Nivolumab beim Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gab es einen hoch signifikanten erheblichen Überlebensvorteil durch Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zu DTIC: HR = 0,42 (95 %-KI: 0,30; 0,60), $p < 0,0001$ (Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1).

Zusätzlich zur hohen Aussagekraft der Studienergebnisse eignet sich die Studie CA209-066 aus mehreren Gründen als Beleg für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber DTIC bei den therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten:

- Wie in diesem Fall liegt bei onkologischen Indikationen oft nur eine Phase-III-Zulassungsstudie für eine bestimmte Indikation vor (5).
- Die doppelblinde Phase von CA209-066 wurde aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils für die mit Nivolumab behandelten Patienten im Vergleich zu DTIC vorzeitig beendet, um Patienten nach Beendigung ihrer DTIC-Behandlung zu erlauben, anschließend von Nivolumab im Rahmen einer offenen Extensionsphase zu profitieren (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Darüber hinaus erfüllt die Studie CA209-066 folgende besondere Anforderungen:

- Multizentrische Studie mit 76 Zentren (mindestens 10 Zentren laut IQWiG)
- Folgende Effektschätzer haben einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert (hoch signifikant, $p < 0,01$):
 - Mortalität (Gesamtüberleben, OS)
HR Nivolumab vs. DTIC: 0,42 (95 %-KI: 0,30; 0,60), $p < 0,0001$
 - Verträglichkeit – Jegliches UE bis 30 Tage nach Behandlungsende
HR Nivolumab vs. DTIC: 0,69 (95 %-KI: 0,57; 0,85), $p = 0,0006$
 - Verträglichkeit – UE CTCAE Grad 3-4 bis 30 Tage nach Behandlungsende
HR Nivolumab vs. DTIC: 0,62 (95 %-KI: 0,45; 0,85), $p = 0,0032$
 - Verträglichkeit – Schwerwiegende UE bis 30 Tage nach Behandlungsende
HR Nivolumab vs. DTIC: 0,60 (95 %-KI: 0,43; 0,84), $p = 0,0026$
- Konsistente Ergebnisse über alle untersuchten Subgruppen hinweg (Abschnitt 4.3.1.3.2.2)

Zusammengefasst ist die Aussagekraft der Nachweise für therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (Vergleich mit DTIC, A2-1) daher hoch. Aufgrund der besonderen Eigenschaften der Studie CA209-066 und ihrer Ergebnisse ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei Effektschätzern mit einem sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,01$) als Beleg zu klassifizieren, bei Effektschätzern mit $p \leq 0,05$ aber $\geq 0,01$ als Hinweis.

A2-2: Vergleich mit Ipilimumab (ergänzende Darstellung)

Für den direkten Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab jeweils als Monotherapie konnte die RCT CA209-067 identifiziert werden.

CA209-067 ist eine internationale, doppelblinde RCT. Die Ergebnisse von CA209-067 können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1).

„Vorrangig sind für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin entspricht und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie [...] durchgeführt wurden.“ (G-BA-VerfO 5. Kapitel § 5 (5) 2)(85).

Die vorliegende Studie CA209-067 entspricht diesen Kriterien und ist somit für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Ipilimumab geeignet.

CA209-067 ist eine RCT und entspricht somit der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO (85).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und unerwünschte Ereignisse (UE) wurde als niedrig eingestuft. Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2).

Darüber hinaus ist die RCT CA209-067 eine laufende Phase-III-Zulassungsstudie.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Studienpopulation von CA209-067 für therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (Vergleich mit Ipilimumab, A2-2) hoch. Beim Endpunkt PFS gab es einen hoch signifikanten erheblichen Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,52 (95 %-KI: 0,41; 0,66), $p < 0,0001$ (Abschnitt 4.3.1.3.3.1.1).

Zusätzlich zur hohen Aussagekraft der Studienergebnisse eignet sich die Studie CA209-067 aus mehreren Gründen als Beleg für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Ipilimumab bei den therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten:

- Wie in diesem Fall liegt bei onkologischen Indikationen oft nur eine Phase-III-Zulassungsstudie für eine bestimmte Indikation vor (5).
- Multizentrische Studie mit 137 Zentren (mindestens 10 Zentren laut IQWiG)
- Folgende Effektschätzer haben einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert (hoch signifikant, $p < 0,01$):
 - Mortalität (progressionsfreies Überleben, PFS)
HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,52 (95 %-KI: 0,41; 0,66), $p < 0,0001$

- Verträglichkeit –UE CTCAE Grad 3-4 bis 30 Tage nach Behandlungsende
HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,58 (95 %-KI: 0,45; 0,76), $p < 0,0001$
- Verträglichkeit – SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende
HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,53 (95 %-KI: 0,39; 0,71), $p < 0,0001$
- Verträglichkeit – UE, das zum Therapieabbruch führte, bis 30 Tage nach Behandlungsende
HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,53 (95 %-KI: 0,33; 0,86), $p = 0,0082$
- Konsistente Ergebnisse über alle untersuchten Subgruppen hinweg (Abschnitt 4.3.1.3.3.2)

Zusammengefasst ist die Aussagekraft der Nachweise für therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (Vergleich mit Ipilimumab, A2-2) daher hoch. Aufgrund der besonderen Eigenschaften der Studie CA209-067 und ihrer Ergebnisse ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei Effektschätzern mit einem sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,01$) als Beleg zu klassifizieren, bei Effektschätzern mit $p \leq 0,05$ aber $\geq 0,01$ als Hinweis.

4.4.1.3 A3: Vorbehandelte Patienten, Vergleich mit patientenindividueller Therapie

Die Wirksamkeit von Nivolumab in Monotherapie in der vorbehandelten Teilpopulation ist durch die Ergebnisse der jeweiligen Studienarme mit Nivolumab von drei bereits publizierten Studien (CA209-003 und -004 der Phase I, sowie CA209-037 der Phase III) belegt.

Es liegt jedoch keine RCT in der Teilpopulation der vorbehandelten Patienten vor, die geeignet ist, einen Zusatznutzen abzuleiten.

Als bestverfügbare Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten werden die Ergebnisse der Fragestellungen A1 und A2-1 sowie des Vergleichs A2-2 herangezogen, die die relevanten ZVT Vemurafenib, DTIC und Ipilimumab abdecken.

Denkbare Unterschiede in der Patientenpopulation im Vergleich zu therapienaiven Patienten gelten gleichermaßen für Nivolumab wie auch für die jeweilige ZVT. Es ist davon auszugehen, dass der hochsignifikante Vorteil in der Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit von Nivolumab bei therapienaiven Patienten gegenüber jeder der für die Teilpopulation der Vorbehandelten in Frage kommenden ZVT auch bei vorbehandelten Patienten erhalten bleibt. Das Ausmaß des Zusatznutzens bei vorbehandelten Patienten ist jedoch nicht formal quantifizierbar, da Unsicherheit besteht, ob die relativen Behandlungseffekte über Therapielinien hinweg konstant sind.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von therapienaiven auf vorbehandelte Patienten birgt zudem ein hohes Verzerrungspotential. Daher wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

4.4.2.1 A1: Therapienaive BRAF-V600-positive Patienten, indirekter Vergleich mit Vemurafenib

Zusammenführung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Nivolumab gegenüber der ZVT Vemurafenib für die Teilpopulation der therapienaiven BRAF-V600-positiven Patienten erfolgt mittels indirektem Vergleich, da keine direkt vergleichenden RCT zur Verfügung stehen. Herangezogen für den indirekten Vergleich wurde für Nivolumab die Studie CA209-066, für Vemurafenib die Studie BRIM3.

In Tabelle 4-226 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT Vemurafenib für die betrachteten Endpunkte aus dem indirekten Vergleich im Detail dargestellt.

Tabelle 4-226: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich – Therapienaive BRAF-V600-Mutation-positive Patienten

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Vemurafenib Effektschätzer (95 %-KI) Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaßes des Zusatznutzens
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben	HR = 1,14 (0,70; 1,85)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
Es lagen keine Daten zur Morbidität für den indirekten Vergleich vor.		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen oder generischen Lebensqualität		
Es lagen keine Daten zur Lebensqualität für den indirekten Vergleich vor.		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit		
Jegliches UE	RR = 0,91(0,86; 0,96) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	RR = 0,40 (0,27; 0,60) ² Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Erheblicher Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen UE	RR = 0,44 (0,17; 1,12)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; UE = unerwünschtes Ereignis, vs. = versus (1) Bei hoch signifikantem Ergebnis ($p < 0,01$): Beleg; bei signifikantem Ergebnis ($0,01 \leq p \leq 0,05$): Hinweis. (2) Inzidenzraten > 5 % in allen zu vergleichenden Gruppen.		

Für das Gesamtüberleben zeigen Vergleiche mit späteren Datenschnitten der BRIM3-Studie (4. und 5. Datenschnitt) einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von Nivolumab gegenüber Vemurafenib sogar dann, wenn bei Cross-over zensiert wurde. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die 1-Jahres-Überlebensraten (Tabelle 4-205) sowie die rein grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven beider Studien (Abbildung 21).

Für die nachfolgende Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten im Vergleich zur ZVT Vemurafenib sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- Für den Endpunkte SUE gab es einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: RR = 0,40 (0,27; 0,60).

- Die erhebliche Reduktion von SUE bildet sich in einem numerisch hohen Rückgang von Therapieabbrüchen aufgrund von UE ab, der allerdings aufgrund der niedrigen Fallzahl keine Signifikanz erreicht: RR = 0,44 (0,17; 1,12).
- Für das Gesamtüberleben zeigen Vergleiche mit späteren Datenschnitten der BRIM3-Studie (4. und 5. Datenschnitt) einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von Nivolumab gegenüber Vemurafenib, sogar dann, wenn bei Cross-over der BRIM3-Studie zensiert wurde. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die numerisch besseren 1-Jahres-Überlebensraten (73 % vs. 56 %) bei vergleichbaren Raten unter DTIC (42 % vs. 46 %) sowie die rein grafische Zusammenschau der Kaplan-Meier-Kurven beider Studien (siehe oben).

Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-positive Patienten im Vergleich zur ZVT Vemurafenib

In der Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten im Vergleich zur ZVT Vemurafenib ergibt sich Folgendes (Tabelle 4-226):

- Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in den SUE mit Ausmaß beträchtlich von Nivolumab im indirekten Vergleich zu Vemurafenib
- Keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen bzw. geringeren oder größeren Schaden in den weiteren betrachteten Endpunkten

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigten sehr konsistente Ergebnisse zur Analyse der Gesamtpopulation, so dass die Herleitung des Zusatznutzens ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation erfolgte. Die gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von therapienaiven BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, da es sich um eine deutliche Verbesserung der Verträglichkeit bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gegenüber der ZVT Vemurafenib handelt.

4.4.2.2 A2: Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten

Zusammenführung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens

A2-1: Vergleich mit DTIC (ausgewählte ZVT)

Aus den 2 verfügbaren ZVT für die Teilpopulation A2 der therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten wurde DTIC ausgewählt (A2-1). Hierzu liegt mit der Studie CA209-066 ein direkter Vergleich vor.

Die in CA209-066 für therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch.

Aufgrund der besonderen Eigenschaften der Studie CA209-066 (Abschnitt 4.4.1.2) ist bei den betrachteten Endpunkten ein hoch signifikantes Ergebnis mit einem sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,01$) als Beleg für einen Zusatznutzen einzustufen, ein signifikantes Ergebnis mit $0,01 \leq p < 0,05$ als Hinweis für einen Zusatznutzen.

In Tabelle 4-227 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT DTIC für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-227: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-066 – Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (A2-1: Vergleich mit DTIC)

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. DTIC Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben	HR = 0,42 (0,30; 0,60) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher Zusatznutzen
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität) (EORTC QLQ-C30)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Symptomskalen gemäß EORTC QLQ-C30		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der generischen Lebensqualität (EQ-5D)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Domänen gemäß EQ-5D		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit		
Jegliches UE	HR = 0,69 (0,57; 0,85) p = 0,0006 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
UE CTCAE Grad 3-4	HR = 0,62 (0,45; 0,85) p = 0,0032 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,60 (0,43; 0,84) p = 0,0026	Beträchtlicher Zusatznutzen

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. DTIC Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
	Wahrscheinlichkeit: Beleg	
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,46 (0,24; 0,90) p = 0,0207 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Beträchtlicher Zusatznutzen
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DTIC = Dacarbazin; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE = unerwünschtes Ereignis (1) Bei hoch signifikantem Ergebnis ($p \leq 0,01$) Beleg; bei signifikantem Ergebnis ($0,01 < p \leq 0,05$) Hinweis.		

A2-2: Vergleich mit Ipilimumab (ergänzende Darstellung)

Der erhebliche medizinische Zusatznutzen von Nivolumab in der Teilpopulation der therapienaiven Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, kann auch im Vergleich zu Ipilimumab mit konsistenten Ergebnissen der Studie CA209-067 für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse ergänzen die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der ausgewählten ZVT DTIC. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

In der folgenden Tabelle 4-228 werden Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Ipilimumab für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-228: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-067 – Therapienaive BRAF-V600-Mutation-negative Patienten (A2-2: Vergleich mit Ipilimumab)

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Ipilimumab Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der Mortalität		
Progressionsfreies Überleben	HR = 0,52 (0,41; 0,66) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher Zusatznutzen
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität) (EORTC QLQ-C30)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Symptomskalen gemäß EORTC QLQ-C30		Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT	Nivolumab vs. Ipilimumab Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der generischen Lebensqualität (EQ-5D)		
Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Domänen gemäß EQ-5D		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit		
Jegliches UE	HR = 0,90 (0,74; 1,09)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE CTCAE Grad 3-4	HR = 0,58 (0,45; 0,76) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,53 (0,39; 0,71) ⁽²⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,53 (0,33; 0,86) p = 0,0082 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; UE = unerwünschtes Ereignis (1) Bei hoch signifikantem Ergebnis (p < 0,01): Beleg, bei signifikantem Ergebnis (0,01 ≤ p ≤ 0,05): Hinweis. (2) Inzidenzraten > 5% in allen zu vergleichenden Gruppen.		

Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negative Patienten im Vergleich zu DTIC

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten im Vergleich zu DTIC sind folgende Ergebnisse maßgeblich (Tabelle 4-227):

- Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben
- Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Verbesserung der Verträglichkeit

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gab es einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. DTIC: 0,42 (95 %-KI: 0,30; 0,60), p < 0,0001

(Beleg). Dadurch wurde das Sterberisiko durch Nivolumab erheblich, und zwar um 58 % gegenüber DTIC gesenkt. Die mediane Überlebenszeit in der DTIC-Gruppe betrug 10,84 Monate (95 %-KI: 9,33; 12,09) und wurde in der Nivolumab-Gruppe in dem Beobachtungszeitraum von maximal 16,6 Monaten nicht erreicht, da zu diesem Zeitpunkt noch mehr als die Hälfte der Patienten am Leben war. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Nivolumab mit 72,9 % (95 % KI: 65,5; 78,9) erheblich über den 42,1 % (95 % KI: 33,0; 50,9) des DTIC-Studienarms.

Der signifikante Vorteil in der Verträglichkeit – v.a. der UE vom CTCAE Grad 3-4 und der SUE – begründet die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber DTIC. So reduziert Nivolumab insbesondere das Risiko des Auftretens eines UE vom CTCAE Grad 3-4 um 38 % [HR = 0,62 (95 %-KI: 0,45; 0,85), $p = 0,0032$] sowie um 40 % das eines schwerwiegenden UE (SUE) [HR = 0,60 (95 %-KI: 0,43; 0,84), $p = 0,0026$]. Diese Verbesserung spiegelt sich beim Vergleich der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruch wegen UE wider [HR = 0,46 (95 %-KI: 0,24; 0,90), $p = 0,0207$].

Der signifikante Vorteil für Nivolumab in der Gesamtschau der UE zeigt, dass die für Nivolumab spezifischen immunvermittelten UE (irUE) deutlich weniger häufig sind als die für DTIC spezifischen UE. Dass sie dennoch in mehreren Endpunkten (jegliche irUE, endokrine irUE, pulmonale irUE sowie irUE der Haut) unter Nivolumab signifikant häufiger auftraten, ist aufgrund des Wirkmechanismus erwartungsgemäß. Bei irUE vom CTCAE Grad 3-4, irSUE, Therapieabbrüchen wegen irUE sowie bei 4 der 7 irUE nach MedDRA-Kategorie besteht indes kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und DTIC. irUE sind zudem durch die in der Fachinformation (1) empfohlenen Therapiealgorithmen im Allgemeinen gut zu behandeln. Eine Herabstufung des beträchtlichen Zusatznutzens von Nivolumab durch die Verbesserung der Verträglichkeit ist daher nicht vorzunehmen.

Hinsichtlich der Lebensqualität und der Morbidität kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden. In der grafischen Darstellung der Lebensqualität (EORTC QLQ-30 und EQ-5D) zeigt sich jedoch ein Trend zu einer Verbesserung zugunsten von Nivolumab.

Auch gegenüber Ipilimumab zeigt sich die patientenrelevante Überlegenheit von Nivolumab sowohl in Bezug auf die Mortalität als auch auf die Verträglichkeit. Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) gab es einen hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,52 (95 %-KI: 0,41; 0,66), $p < 0,0001$ (Beleg). Dadurch wurde das Progressionsrisiko durch Nivolumab erheblich, und zwar um 48 % gegenüber Ipilimumab gesenkt.

Der signifikante Vorteil in der Verträglichkeit – v.a. der UE vom CTCAE Grad 3-4, der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch führten – begründet einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Ipilimumab. So reduziert Nivolumab insbesondere das Risiko des Auftretens eines UE vom CTCAE Grad 3-4 um 42 % [HR = 0,58 (95 %-KI: 0,45; 0,76), $p < 0,0001$ (Beleg)], um 47 % das eines SUE [HR = 0,53 (95 %-KI: 0,39; 0,71), $p < 0,0001$].

(Beleg)] sowie um 47 % das eines UE, das zum Therapieabbruch führte [HR = 0,53 (95 %-KI: 0,33; 0,86), p = 0,0082 (Beleg)].

Hinsichtlich der Lebensqualität und der Morbidität kann kein klinisch relevanter Zusatznutzen gegenüber Ipilimumab nachgewiesen werden. In der grafischen Darstellung der Lebensqualität (EORTC QLQ-30 und EQ-5D) zeigt sich allerdings eindeutig ein Trend zu einer Verbesserung zugunsten von Nivolumab.

Der Behandlungseffekt von Nivolumab sowohl gegenüber DTIC als auch gegenüber Ipilimumab ist unabhängig vom BRAF-V600 Status, wie in Studien gezeigt werden konnte (Abschnitt 4.3.2.1.2.1).

Die gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von therapienaiven BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, da es sich um eine nachhaltige und gegenüber der ZVT DTIC bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.

4.4.2.3 A3: Vorbehandelte Patienten

Die Wirksamkeit von Nivolumab in der vorbehandelten Teilpopulation ist durch die Ergebnisse von drei bereits publizierten Studien (CA209-003 und -006 der Phase I, sowie CA209-037 der Phase III) belegt. Es liegt jedoch keine RCT in der Teilpopulation der vorbehandelten Patienten vor, die geeignet ist, einen Zusatznutzen abzuleiten (Abschnitt 4.3.1.3.4).

Als bestverfügbare Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten werden die Ergebnisse der Fragestellungen A1 und A2-1 sowie des Vergleichs A2-2 herangezogen, die die relevanten ZVT Vemurafenib, DTIC und Ipilimumab abdecken.

Der medizinische Zusatznutzen wurde für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV nachgewiesen. In Tabelle 4-229 werden Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der jeweiligen ZVT der Fragestellungen A1 und A2-1 sowie des Vergleichs A2-2 für die betrachteten Endpunkte zusammengefasst. Aufgrund der mit der Übertragbarkeit verbundenen Unsicherheit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Tabelle 4-229: Vorbehandelte Patienten: Übertragung des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven Patienten auf Endpunktebene

Endpunkt	ZVT	Nivolumab vs. ZVT Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)			
Gesamtüberleben	Vemurafenib	HR = 1,14 (0,70; 1,85) ⁽²⁾	Zusatznutzen nicht nachgewiesen ⁽³⁾
	DTIC	HR = 0,42 (0,30; 0,60) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher Zusatznutzen
	Ipilimumab ⁽⁴⁾	<i>Gesamtüberleben</i> Im PFS-Datenschnitt liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor <i>Progressionsfreies Überleben</i> HR = 0,52 (0,41; 0,66) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen nicht nachgewiesen Erheblicher Zusatznutzen
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)			
Schwerwiegende / schwere Symptome	Vemurafenib	Es lagen für den indirekten Vergleich keine nutzbaren Daten zur Morbidität vor.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	DTIC	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Symptomskalen gemäß EORTC QLQ-C30	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	Ipilimumab ⁽⁴⁾	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Symptomskalen gemäß EORTC QLQ-C30	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Vemurafenib	Es lagen für den indirekten Vergleich keine nutzbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	DTIC	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	Ipilimumab ⁽⁴⁾	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der generischen Lebensqualität			

Endpunkt	ZVT	Nivolumab vs. ZVT Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Generische Lebensqualität	Vemurafenib	Es lagen für den indirekten Vergleich keine nutzbaren Daten zur generischen Lebensqualität vor.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	DTIC	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Domänen gemäß EQ-5D	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	Ipilimumab ⁽⁴⁾	Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivolumab bei den Domänen gemäß EQ-5D	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung der Verträglichkeit			
Jegliches UE	Vemurafenib	RR = 0,91(0,86; 0,96) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Geringer Zusatznutzen
	DTIC	HR = 0,69 (0,57; 0,85) p = 0,0006 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen:
	Ipilimumab ⁽⁴⁾	HR = 0,90 (KI: 0,74; 1,09) p = 0,2566	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE CTCAE Grad 3-4	Vemurafenib	Es lagen für den indirekten Vergleich keine nutzbaren Daten für die UE CTCAE Grad 3-4 vor	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
	DTIC	HR = 0,62 (0,45; 0,85) p = 0,0032 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
	Ipilimumab ⁽⁴⁾	HR = 0,58 (0,45; 0,76) p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	Vemurafenib	RR = 0,40 (0,27; 0,60) ⁵ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Erheblicher Zusatznutzen
	DTIC	HR = 0,60 (0,43; 0,84) p = 0,0026 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
	Ipilimumab ⁽⁴⁾	HR = 0,53 (0,39; 0,71) ⁽⁵⁾ p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Erheblicher Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen UE	Vemurafenib	RR = 0,44 (0,17; 1,12)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt	ZVT	Nivolumab vs. ZVT Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit ⁽¹⁾ der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
	DTIC	HR = 0,46 (0,24; 0,90) p = 0,0207 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Beträchtlicher Zusatznutzen
	Ipilimumab ⁽⁴⁾	HR = 0,53 (0,33; 0,86) p = 0,0082 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DTIC = Dacarbazin; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; RR = relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie

(1) Bei hoch signifikantem Ergebnis ($p < 0,01$): Beleg; bei signifikantem Ergebnis ($0,01 \leq p \leq 0,05$): Hinweis.

(2) Klinischer Datenschnitt CA209-066: 27.05.2014, BRIM3: 30.12.2010, hierbei handelt es sich um die einzigen unverzerrten Datenschnitte.

(3) Die 1-Jahres-Überlebensraten, sowie der grafische Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven geben einen Hinweis darauf, dass es auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen positiven Trend für Nivolumab gibt. Vergleiche mit späteren Datenschnitten der BRIM3-Studie (4. und 5. Datenschnitt) zeigen zudem einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von Nivolumab gegenüber Vemurafenib.

(4) Die Ergebnisdarstellung bezieht sich aufgrund der vom G-BA definierten Teilpopulation auf BRAF-V600-Mutation-negative Patienten. Das Ausmaß der Ergebnisse für die gesamte Population, unabhängig vom BRAF-V600-Mutation-Status, ist jedoch vergleichbar, so dass die abgeleiteten Aussagen unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus gelten.

(5) Inzidenzraten > 5% in allen zu vergleichenden Gruppen.

Die folgende Tabelle 4-230 fasst Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapie-naiven Patienten gegenüber den bei vorbehandelten Patienten relevanten ZVT zusammen.

Tabelle 4-230: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapie-naiven Patienten gegenüber den bei vorbehandelten Patienten relevanten ZVT

ZVT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Vemurafenib (A1)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
DTIC (A2-1)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Ipilimumab (A2-2)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

DTIC = Dacarbazin; ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Übertragbarkeit des Zusatznutzens gegenüber der ZVT ist durch die hoch signifikanten patientenrelevanten Ergebnisse bei therapie-naiven Patienten gerechtfertigt.

Denkbare Unterschiede in der Patientenpopulation im Vergleich zu therapienaiven Patienten gelten gleichermaßen für Nivolumab wie auch für die jeweilige ZVT. Es ist davon auszugehen, dass der deutliche Vorteil von Nivolumab gegenüber jeder der in Frage kommenden ZVT bei therapienaiven Patienten auch bei vorbehandelten Patienten erhalten bleibt. Das Ausmaß des Zusatznutzens bei vorbehandelten Patienten ist jedoch nicht formal quantifizierbar, da Unsicherheit besteht, ob die relativen Behandlungseffekte über Therapielinien hinweg konstant sind.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von therapienaiven auf vorbehandelte Patienten birgt zudem ein hohes Verzerrungspotential. Daher wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-231: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
A1: Therapienaive BRAF-V600-positive Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen – Gesamte Population	Beträchtlich* (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)
A2: Therapienaive BRAF-V600-negative Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen – Gesamte Population	Erheblich* (Wahrscheinlichkeit: Beleg)
A3: Vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen – Gesamte Population	Nicht quantifizierbar* (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)
* Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen. BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils

für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Mit den in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Literaturrecherchen wurden keine direkten Vergleichsstudien zwischen den Wirkstoffen Nivolumab und Vemurafenib im hier relevanten Anwendungsgebiet identifiziert. Es konnten jedoch für beide zu vergleichenden Wirkstoffe jeweils eine randomisiert kontrollierte Studie identifiziert werden, die einen gemeinsamen Brückenkomparator (DTIC) aufweisen und allen vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche entsprechen mit der Einschränkung des BRAF-V600-Mutationsstatus. Basierend auf den genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurde für Vemurafenib die Studie BRIM3 und für Nivolumab die Studie CA209-066 identifiziert. Diese entsprechen den Anforderungen an eine geeignete Studie für einen indirekten Vergleich. Insgesamt waren die Studien hinsichtlich des Studiendesigns und der Patientenpopulation gleichartig und sehr ähnlich. Allerdings unterschieden sich die Patientenpopulationen der im indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien hinsichtlich ihres BRAF-V600-Mutationsstatus. In der BRIM3-Studie wurden ausschließlich BRAF-V600-Mutation-positive Patienten eingeschlossen, in der CA209-066 ausschließlich BRAF-V600-Mutation-negative. Die Untersuchung des BRAF-V600-Mutationsstatus als möglicher Effektmodifikator ist in Abschnitt 4.3.2.1.2 ausführlich dargestellt und wird im Folgenden zusammengefaßt.

Es ist aufgrund des Wirkmechanismus von Nivolumab grundsätzlich davon auszugehen, dass die Wirksamkeit und Sicherheit unabhängig ist vom BRAF-V600-Mutationsstatus (s. auch Modul 2). Hierzu stellt das CHMP im EPAR fest (73): "... and the fact that the mechanism of action of BRAFV600 and PD-1 appear to be independent of each other, it is believed that this patient population would still respond and benefit from nivolumab treatment."

Dies bestätigte bereits eine retrospektive Analyse von 440 Patienten aus 4 Nivolumab-Studien (MDX1106-03, CA209-038, CA209-004 und CA209-037) mit 106 BRAF-V600-Mutation-positiven und 334 -negativen Melanom-Patienten, die eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit unabhängig vom Mutationsstatus zeigte. Diese Analyse wurde im Zulassungsprozess berücksichtigt.

Die Unabhängigkeit konnte darüber hinaus auch in der Teilpopulation der therapie-naiven Patienten auf Basis patientenindividueller Daten bestätigt werden. Da in der CA209-066 nur Patienten ohne BRAF-V600-Mutation eingeschlossen wurden, wurde für die Untersuchung des Mutationsstatus als Effektmodifikator die Studie CA209-067 herangezogen, in der sowohl Patienten mit und ohne Mutation eingeschlossen wurden. Die demografischen Daten und Baseline-Charakteristika deuten auf vergleichbare Populationen in der Studie hin, so dass die weiteren Untersuchungen der Endpunkte bezüglich potenzieller Effektmodifikation möglich waren. Hierbei wurden die Endpunkte PFS, ORR, Morbidität und Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 und EQ-5D und die Sicherheit untersucht. In keinem der untersuchten Endpunkte zeigte sich ein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation durch den BRAF-V600-Mutationsstatus.

Analog zu Nivolumab ist bereits aufgrund des Wirkmechanismus von DTIC grundsätzlich davon auszugehen, dass die Wirksamkeit und Sicherheit unabhängig ist vom BRAF-V600-Mutationsstatus (s. auch Modul 2). Zur Diskussion der Übertragbarkeit der Ergebnisse von BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten auf -positive Patienten für DTIC liegen B-MS keine patientenindividuellen Daten vor. In der Phase-III-Studie CA184-024, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab in Kombination mit DTIC in Vergleich zu DTIC bei therapie-naiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom untersucht wurde, wurde der BRAF-Mutationsstatus nicht erhoben und kann auch nicht mehr erhoben werden (82). Daher wurden zwei strukturierte Literaturrecherchen durchgeführt.

Meckbach et al. untersuchten den Einfluss des BRAF-V600-Mutationsstatus auf das Gesamtüberleben von 215 Patienten mit Fernmetastasen unter Behandlung mit DTIC und Temozolomid als Monochemotherapie. Dabei wurden diverse prognostische Faktoren identifiziert, die einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Für den BRAF-V600-Mutationsstatus wurde dagegen kein Hinweis auf eine Effektmodifikation des Status auf das Gesamtüberleben gefunden (33). Auch Birkeland et al. fanden keinen Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation des BRAF-V600-Mutationsstatus für die DTIC-Therapie in Patienten mit metastasierten Melanom (32).

Betrachtet man die beiden im indirekten Vergleich verwendeten Studien (CA209-066, BRIM3), so zeigt sich für das Gesamtüberleben in den DTIC-Armen in den ersten 12 Monaten kein Unterschied. Erst im späteren Verlauf der Studie weichen die Überlebenszeitkurven voneinander ab, was aber unter anderem auch an der höheren Unsicherheit der Kurven auf Basis einer sehr kleinen Patientenpopulation liegen kann.

Somit ist für DTIC als Brückenkomparator eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten auf -positive Patienten möglich.

Daher wird im indirekten Vergleich davon ausgegangen, dass der Mutationsstatus der Patienten der CA209-067 für die Bewertung der untersuchten Endpunkte keine Relevanz hat. Der indirekte Vergleich kann daher uneingeschränkt für die Herleitung eines Zusatznutzens gegenüber der ZVT Vemurafenib verwendet werden.

Aufgrund fehlender Vergleichsstudien stellen die Ergebnisse dieses indirekten Vergleichs die derzeit bestverfügbare Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber Vemurafenib dar.

Im Folgenden wird dargestellt, aus welchen Gründen sich die vorgelegten Studien für den indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch den indirekten Vergleich eignen. Im Anschluss daran werden die Limitationen des vorgelegten indirekten Vergleichs beschrieben und das jeweilige Verzerrungspotenzial bewertet.

Für den indirekten Vergleich liegen 2 Einzelstudien der höchsten Evidenzstufe (Ib) vor, die insgesamt ein niedriges (BRIM3) bzw. hohes (CA209-066) Verzerrungspotenzial auf Studien-

und Endpunktebene aufweisen. Eine Studie (CA209-066) hat die Wirksamkeit von Nivolumab im Vergleich zum Brückenkomparator DTIC untersucht, wobei nur Patienten mit BRAF-V600-Mutationsstatus negativ eingeschlossen wurden. In der anderen Studie (BRIM3) ist eine Behandlung mit Vemurafenib bei ansonsten gleicher Fragestellung gegenüber DTIC erfolgt. Die qualitative Ergebnissicherheit ist somit insgesamt als moderat einzustufen. Die Identifikation der Studien erfolgte durch 2 systematische Recherchen.

Den Brückenkomparator bildet in beiden eingeschlossenen Studien einheitlich die DTIC-Therapie. Der primäre Endpunkt und die betrachteten Sicherheitsendpunkte wurden in beiden Studien in gleicher Weise erhoben.

Beide eingeschlossenen Studien enthalten einen Verum-arm, der exakt dem Therapieregime der jeweiligen Fachinformationen entspricht. Somit beziehen sich die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studienergebnisse direkt auf das in Deutschland zugelassene Therapieregime. Da auch die Zielpopulation im hier relevanten Anwendungsgebiet (vgl. Modul 3) vollständig durch die Studienpopulation abgebildet wird, bis auf die Einschränkung bzgl. des BRAF-V600-Mutationsstatus, der für Nivolumab und DTIC wie gezeigt kein Effektmodifikator ist, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als hoch einzustufen.

Bei den untersuchten Patientenkollektiven liegen keine bedeutenden Abweichungen zwischen den einzelnen Studien vor, da die Ein-/Ausschlusskriterien nahezu identisch waren. Ergebnisverzerrungen durch Unterschiede in der Patientenpopulation sind damit sehr unwahrscheinlich.

In den jeweiligen Studien sind Daten für mehrere vergleichbare patientenrelevante Endpunkte berichtet, die mithilfe des indirekten Vergleichs ausgewertet werden konnten. Zwischen den Studien sind keine bedeutenden Unterschiede im Studiendesign oder in den statistischen Auswertungsmethoden erkennbar. Zusammenfassend ist die Gleichartigkeit der Studien sowohl aus methodischer, als auch aus klinischer Sicht als hoch einzustufen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Entfällt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Die Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz bezieht sich ausschließlich auf die Fragestellung A3: Vorbehandelte Patienten, Vergleich mit patientenindividueller Therapie (Abschnitt 4.3.1.3.4).

Für die Teilpopulation der vorbehandelten Patienten hat der G-BA als ZVT „eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie“ benannt. Hierunter fallen, wie in Modul 3.1 ausgeführt, Ipilimumab, Vemurafenib sowie im Rahmen eines nachgelagerten Therapieversuches DTIC (s. auch Abschnitt 4.3.1.3.4).

Für die ZVT Ipilimumab und Vemurafenib liegen keine direkt vergleichenden RCTs mit Nivolumab vor. Für die ZVT DTIC gibt es eine direkt vergleichende RCT in Form der Studie CA209-037. Diese Studie eignet sich jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber DTIC nach den Anforderungen der VerFO des G-BA und der IQWiG-Methoden, da sie aus mehreren Gründen hochgradig verzerrt ist und somit keine Aussagen zum Zusatznutzen nach den Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA und der IQWiG-Methoden ermöglicht (Abschnitt 4.3.1.3.5).

Mangels einer RCT bei vorbehandelten Patienten, die Nivolumab mit allen denkbaren ZVT vergleicht, wurde daher eine Gesamtschau verfügbarer Evidenz für die Bewertung vorgenommen. Der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der jeweiligen ZVT, die bei vorbehandelten Patienten in Frage kommt, ist gegenüber den identischen ZVT bei therapienaiven Patienten durch den überragenden Nachweis mit den Studien CA209-066 (Abschnitt 4.3.1.3.2) und CA209-067 (Abschnitt 4.3.1.3.3) sowie mit dem indirekten Vergleich (Abschnitt 4.3.2.1.3) belegt. Auch die generelle Wirksamkeit von Nivolumab in der vorbehandelten Teilpopulation ist durch die konsistenten Ergebnisse in 3 Studien belegt (Topalian 2014(67), Weber 2013(69), Abschnitt 4.3.1.3.5).

Die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Nivolumab bei therapienaiven Patienten auf vorbehandelte Patienten ist gegenüber ZVT gerechtfertigt, die bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten identisch sind, da sich Therapieentscheidungen für einzelne Patienten im Wesentlichen nur aufgrund der vorangegangenen Therapie unterscheiden und es keinerlei Hinweise gibt, dass die Wirksamkeit von Nivolumab von der Vortherapie abhängig ist. Dieses Vorgehen findet sich auch im Bewertungsverfahren zu Vemurafenib. Hierbei wurde ein Zusatznutzen für Vemurafenib beschlossen, der sich ohne Unterscheidung auf therapienaive und vorbehandelte Patienten bezieht, obwohl mit der RCT BRIM3 ein direkter Vergleich mit der ZVT ausschließlich bei therapienaiven Patienten vorlag und bei vorbehandelten Patienten nur eine offene einarmige Phase-II-Studie (BRIM2) mit Vemurafenib verfügbar war (70, 71).

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Entfällt.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie CA209-037

- Studienberichte (28, 46-50)
- Studienregistereinträge (34-37)
- Publikationen (23, 24)
- Post-hoc-Auswertungen durch B-MS für das vorliegende Dossier
 - Abschnitt 4.3.1.2.1
 - Abschnitt 4.3.1.3.5

Studie CA209-066

- Studienberichte (25, 46, 51, 52)
- Studienregistereinträge (38-41)
- Publikationen (53, 54)
- Post-hoc-Auswertungen durch B-MS für das vorliegende Dossier
 - Abschnitt 4.3.1.2.1
 - Abschnitt 4.3.1.3.2

Studie CA209-067

- Studienberichte (27, 46, 55, 56)
- Studienregistereinträge (42-45)
- Publikationen (30, 31)
- Post-hoc-Auswertungen durch B-MS für das vorliegende Dossier
 - Abschnitt 4.3.1.2.1
 - Abschnitt 4.3.1.3.3
 - Abschnitt 4.3.2.1.2.1

Studie BRIM3

- Studienregistereinträge (74-77)
- Publikationen (9, 26, 59, 70, 71, 78-80)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juni 2015.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Köln.2015. Available from: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
3. European Medicines Agency. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study; 31 May 2001; CPMP/EWP/2330/99, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). 2001. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 96, Stand: 29.09.2011. Köln.2011. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
5. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 13 December 2012; EMA/CHMP/205/95/Rev.4, Oncology Working Party. 2012. Available from: www.ema.europa.eu.
6. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with braf v600 mutant and braf wild-type advanced melanoma: A pooled analysis of 4 clinical trials. JAMA Oncology. [doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1184]. 2015.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-094, Beratungsanforderung 2014-B-095. Vom 2. Februar 2015. 2015.
8. Roche Pharma AG. Fachinformation. ZELBORAF®: Roche Pharma AG; Stand: April 2015.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. Vom 6. März 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
10. Medac. Fachinformation. Detimedac®. Wedel: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; Stand: Mai 2014.
11. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. Yervoy® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juni 2015.
12. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009 Dec 20;27(36):6199-206.
13. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 13 December 2012; EMA/CHMP/27994/2008/Rev. 1, Oncology Working Party. 2012. Available from: www.ema.europa.eu.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Afatinib. Vom 8. Mai 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):365-76.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Crizotinib. Vom 2. Mai 2013. 2013. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Ruxolitinib. Vom 7. März 2013. 2013. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Ruxolitinib. Vom 6. November 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden, Wirkstoff: Riociguat. Datum der Veröffentlichung: 1. August 2014. 2014. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 203, Stand: 23.12.2013. Köln.2013. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
21. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(5):365-84.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib. Vom 18. Juni 2015. 2015. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
23. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2015 Apr;16(4):375-84.
24. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial; Supplementary appendix. *The Lancet Oncology.* 2015 Apr;16(4):375-84.
25. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Final Clinical Study Report for Study CA209066; A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of BMS-936558 (Nivolumab) Versus

- Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma; Report Date 20.10.2014. 2014.
26. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A, Vemurafenib (Zelboraf®), Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, Stand: 02.09.2013 2013. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 27. Bristol-Myers Squibb. NIVOLUMAB Interim Clinical Study Report for Study CA209067; A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF NIVOLUMAB MONOTHERAPY OR NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB VERSUS IPILIMUMAB MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA ; Report Date 19.06.2015. 2015.
 28. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Interim Clinical Study Report for Study CA209037; A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of BMS-936558 (Nivolumab) Versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy, Report Date 18.07.2014. 2014.
 29. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997 Jun;50(6):683-91.
 30. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine.* 2015 May 31.
 31. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma; Supplementary Appendix. *The New England journal of medicine.* 2015 May 31.
 32. Birkeland E, Busch C, Berge E, Geisler J, Jönsson G, Lillehaug J, et al. Low BRAF and NRAS expression levels are associated with clinical benefit from DTIC therapy and prognosis in metastatic melanoma. *Clin Exp Metastasis.* 2013 2013/10/01;30(7):867-76.
 33. Meckbach D, Keim U, Richter S, Leiter U, Eigentler TK, Bauer J, et al. BRAF-V600 mutations have no prognostic impact in stage IV melanoma patients treated with monochemotherapy. *PLoS One.* 2014;9(2):e89218.
 34. clinicaltrials.gov. A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037). NCT01721746 [serial on the Internet]. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721746>.
 35. ICTRP WHO. A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037). NCT01721746 [serial on the Internet]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721746>.
 36. EUCTR. A Randomized Open-Label Phase III Trial of BMS-936558 versus InvestigatorTMs Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy Pharmacogenetic... 2012-001828-35 [serial on the Internet]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001828-35.
 37. PharmNet.Bund. "A Randomized Open-Label Phase III Trial of BMS-936558 versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients

- Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy Revised Protocol 05 incorporating Protocol Amendment 12; Administrative letter 02 dated 24-Apr-2014; Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 07-aug-12, version 1.0; Protocol Amendment Number 07 - Germany Specific". 2012-001828-35 [serial on the Internet]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> (Direktlink nicht möglich).
38. clinicaltrials.gov. Study of BMS-936558 vs. Dacarbazine in Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma (CheckMate 066). NCT01721772 [serial on the Internet]. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721772>.
 39. ICTRP WHO. Study of BMS-936558 vs. Dacarbazine in Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma (CheckMate 066). NCT01721772 [serial on the Internet]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721772>.
 40. EUCTR. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Revised protocol 03 including protocol amdt 07. 2012-003718-16 [serial on the Internet]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003718-16.
 41. PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Revised protocol 03 - including protocol amdt 07 Country specific Protocol Amendment 05, dated 09-Apr-2013.+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 20-sep-12, version 1.0. 2012-003718-16 [serial on the Internet]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> (Direktlink nicht möglich).
 42. clinicaltrials.gov. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067). NCT01844505 [serial on the Internet]. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505>.
 43. ICTRP WHO. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma. EUCTR2012-005371-13-BE [serial on the Internet]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005371-13-BE>.
 44. EUCTR. A Phase 3, Randomized, Double- Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metast... 2012-005371-13 [serial on the Internet]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13.
 45. PharmNet.Bund. "A Phase 3, Randomized, Double- Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01, version 1.0, dated 19-Mar-2013; Protocol Amendment Number 03 - Germany Specific, version 1.0, dated 16-Apr-2013 Revised Protocol 03 including Protocol Amendment 07". 2012-005371-13 [serial on the Internet]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> (Direktlink nicht möglich).
 46. Bristol-Myers Squibb. CORE SAFETY STATISTICAL ANALYSIS PLAN FOR MULTIPLE INDICATIONS; NIVOLUMAB PROGRAM; PROTOCOLS CA209; VERSION # 4.

47. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (BMS-936558) Study CA209037 Adhoc Report for Additional Efficacy Analyses; Document Date 21.07.2014. 2014.
48. Bristol-Myers Squibb. Addendum 01 for Interim Clinical Study Report for Study CA209037; PD-L1 Results (for ORR population) using a Validated IHC Assay; A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of BMS-936558 (Nivolumab) Versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy, Report Date 08.08.2014. 2014.
49. Bristol-Myers Squibb. Clinical Protocol CA209037; A Randomized, Open-Label Phase 3 Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy, Revised Protocol Number: 05; Incorporates Amendment: 12; Revised Date 21.11.2014. 2014.
50. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (BMS-936558) Study CA209037 Interim Adhoc Report ; Document Date 05.02.2015. 2015.
51. Bristol-Myers Squibb. Clinical Protocol CA209066; A Phase III, Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab vs. Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma; Safety and efficacy report, Closed report; Meeting date: June 10, 2014. 2014.
52. Bristol-Myers Squibb SC. Supplemental closed presentations for the June 10, 2014 CA209-066 report, Memorandum; forest plot presenting hazard ratio by the stratification factors, region, baseline LDL (normal vs. elevated), and post study treatment with ipilimumab and/or PD-1/PDL1 antibodies; Date: June 17, 2014. 2014.
53. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *The New England journal of medicine*. 2015 Jan 22;372(4):320-30.
54. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *Supplementary Appendix*. updated 15. Dezember 2014. *The New England journal of medicine*. 2015 Jan 22;372(4):320-30.
55. Bristol-Myers Squibb. STATISTICAL ANALYSIS PLAN FOR CLINICAL STUDY REPORT; A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF NIVOLUMAB MONOTHERAPY OR NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB VERSUS IPILIMUMAB MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMAPROTOCOL(S) CA209067, VERSION # 3.0.
56. Bristol-Myers Squibb. Clinical Protocol CA209067; A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma., Revised Protocol Number: 03; Incorporates Amendment: 07; Revised Date 16.01.2015. 2014.
57. Livingstone E, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Hauschild A, Rompel R, Trefzer U, et al. Actual practice of melanoma follow-up and treatment in Germany: results of a prospective, longitudinal cohort study. *Br J Dermatol*. 2015 Jun;172(6):1646-50.
58. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". Version 1.1. AWMF-Register-Nummer: 032-024OL.Stand: Februar 2013.

59. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, Ribas A, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. 2012 ASCO Annual Meeting, American Society of Clinical Oncology. Journal of Clinical Oncology,. 2012;30,(No 15_suppl (May 20 Supplement)):2012:8502.
60. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. The New England journal of medicine. 2010 Aug 19;363(8):711-23.
61. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. J Clin Oncol. 2009 Jun 10;27(17):2823-30.
62. Bristol-Myers Squibb. Bristol-Myers Squibb. Post-authorisation Safety Study IMAGE Germany. 2014. Data on file. 2014.
63. clinicaltrials.gov. A Multi-National, Prospective, Observational Study in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma (IMAGE). NCT01511913: Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01511913>.
64. Bristol-Myers Squibb. Patienten mit Progress nach Anti-CTLA-4-(Ipilimumab)-Therapie (YPT), Abschätzung der Anzahl der Patienten, Stand: 16.06.2015. 2015.
65. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. The New England journal of medicine. 2012 Jun 28;366(26):2443-54.
66. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE; STUDIES IN SUPPORT OF SPECIAL POPULATIONS: GERIATRICS E7; Current Step 4 version dated 24 June 1993. 1993 19.06.2015]. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf.
67. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. Journal of Clinical Oncology. 2014 01 Apr;32(10):1020-30.
68. Weber JS, al. e. Survival, biomarker, and toxicity analysis of nivolumab (NIVO) in patients that progressed on ipilimumab (IPI). 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract Number: 9055. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 9055) [serial on the Internet]. 2015: Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/150666-156>.
69. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, Gallenstein D, Horak CE, Inzunza HD, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. J Clin Oncol. 2013 Dec 1;31(34):4311-8.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. Vom 6. September 2012. 2012. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
71. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A, Vemurafenib (Zelboraf®), Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem

- Melanom, Stand: 17.02.2012 2012. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
72. European Medicines Agency. Opinions on annual re-assessments, renewals of marketing authorisations and accelerated assessment procedures, Adopted at the CHMP meeting of 21-24 July 2014, EMA/125405/2014 Corr*, 24 July 2014. London: EMA; 2014. Available from: <http://www.ema.europa.eu>.
 73. European Medicines Agency. Assessment report OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No EMEA/H/C/003985/0000. 23 April 2015. London: EMA2015.
 74. clinicaltrials.gov. A Study of RO5185426 in Comparison With Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Melanoma (BRIM 3). NCT01006980 [serial on the Internet]. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006980>.
 75. ICTRP WHO. BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemurafenib (RO5185426) or Dacarbazine. - BRIM 3. EUCTR2009-012293-12-NL [serial on the Internet]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012293-12.
 76. EUCTR. BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemu... 2009-012293-12 [serial on the Internet]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012293-12.
 77. PharmNet.Bund. BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemurafenib (RO5185426) or Dacarbazine. 2009-012293-12 [serial on the Internet]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> (Direktlink nicht möglich).
 78. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine*. 2011 Jun 30;364(26):2507-16.
 79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 133, Stand: 13.06.2012. Köln.2012. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>.
 80. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet Oncology*. 2014 Mar;15(3):323-32.
 81. Saint-Jean M, Quereux G, Nguyen JM, Peuvrel L, Brocard A, Vallee A, et al. Younger age at the time of first metastasis in BRAF-mutated compared to BRAF wild-type melanoma patients. *Oncol Rep*. 2014 Aug;32(2):808-14.
 82. Bristol-Myers Squibb. Confirmation letter BRAF mutation status; 20. November 2013. 2015.
 83. Bristol-Myers Squibb. Strukturierte Recherche DTIC, Stand: 05.05.2015. 2015.
 84. Bristol-Myers Squibb. Ergebnisse Indirekter Vergleich Nivolumab versus Vemurafenib; Daten SAS. 2015.

85. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, in Kraft getreten am 16. April 2015 2015. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab.ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab.ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab.ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	06.05.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (box 6.4.a) (Cochrane Handbook)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Nivolumab OR Opdivo OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538	161
2	nivolumab [Supplementary Concept]	58
3	#1 OR #2	161
4	Melanoma [Mesh]	75.537
5	melanoma [tiab] OR melanomas [tiab]	85.684
6	#4 OR #5	100.627
7	randomized controlled trial [pt]	386.453
8	controlled clinical trial [pt]	88.730
9	randomized [tiab]	343.700
10	placebo [tiab]	166.010
11	drug therapy [sh]	1.745.958
12	randomly [tiab]	232.293
13	trial [tiab]	390.836
14	groups [tiab]	1.480.433
15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3.563.575
16	animals [mh] NOT humans [mh]	3.996.700
17	#15 NOT #16	3.069.627
18	#3 AND #6 AND #17	49

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	06.05.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 May 05	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien - Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity - nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp nivolumab/	665
2	(nivolumab or opdivo or bms-936558 or mdx-1106 or ono-4538).ti,ab.	229
3	1 or 2	688
4	exp melanoma/	111.460
5	(melanoma or melanomas).ti,ab.	109.216
6	4 or 5	137.638
7	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1.198.243
8	3 and 6 and 7	85

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	06.05.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	nivolumab or opdivo or bms-936558 or mdx-1106 or ono-4538	14
2	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1.142
3	(melanoma or melanomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2.288
4	#2 or #3	2.289
5	#1 and #4	8
6	Kategorie "trials"	4

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche 1: Nivolumab vs. DTIC bei therapienaiven Patienten

Die Suche entspricht der in Anhang 4-A1 gezeigten Suche.

Suche 2: Vemurafenib vs. DTIC bei therapienaiven Patienten

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	11.05.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (box 6.4.a) (Cochrane Handbook)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"Dacarbazine"[Mesh]	5.502
2	(dacarbazin* [tiab] OR DTIC [tiab] OR NSC 45388 [tiab] OR NSC-45388 [tiab] OR NSC45388 [tiab] OR biocarbazine [tiab] OR decarbazine OR deticene)	6.666
3	(#1 OR #2)	6.666
4	"PLX4032" [Supplementary Concept]	520
5	vemurafenib [tiab] OR plx 4032 [tiab] OR plx-4032 [tiab] OR plx4032 [tiab] OR r 7204 [tiab] OR r-7204 [tiab] OR r7204 [tiab] OR rg 7204 [tiab] OR rg-7204 [tiab] OR rg7204 [tiab] OR ro 5185426 [tiab] OR ro-5185426 [tiab] OR ro5185426 [tiab] OR r 05185426 [tiab] OR r-05185426 [tiab] OR r05185426 [tiab] OR zelboraf [tiab]	866
6	(#4 OR #5)	983
7	melanoma [Mesh]	75.552
8	(melanoma [tiab] OR melanomas [tiab])	85.753
9	(#7 OR #8)	100.698
10	randomized controlled trial [pt]	386.567
11	controlled clinical trial [pt]	88.736
12	randomized [tiab]	344.119
13	placebo [tiab]	166.130
14	drug therapy [sh]	1.746.264
15	randomly [tiab]	232.534
16	trial [tiab]	391.291
17	groups [tiab]	1.481.810
18	(#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)	3.565.787
19	(animals [mh] NOT humans [mh])	3.997.161
20	(#18 NOT #19)	3.071.741
21	(#3 AND #6 AND #9 AND #20)	63

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	11.05.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 May 08	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien - Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity - nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp dacarbazine/	16.457
2	(dacarbazin* OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC-45388 OR NSC45388 OR biocarbazine OR decarbazine OR deticine).ti,ab.	3.904
3	1 or 2	16.905
4	exp vemurafenib/	3.138
5	(vemurafenib OR plx 4032 OR plx-4032 OR plx4032 OR r 7204 OR r-7204 OR r7204 OR rg 7204 OR rg-7204 OR rg7204 OR ro 5185426 OR ro-5185426 OR ro5185426 OR r 05185426 OR r-05185426 OR r05185426 OR zelboraf).ti,ab.	1.783
6	4 or 5	3.309
7	exp melanoma/	111.573
8	(melanoma or melanomas).ti,ab.	109.343
9	7 or 8	137.786
10	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1.200.288
11	3 and 6 and 9 and 10	148

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	11.05.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Dacarbazine] explode all trees	452
2	(dacarbazin* or DTIC or NSC 45388 or NSC-45388 or NSC45388 or biocarbazine or decarbazine OR deticine):ti,ab,kw	777
3	#1 or #2	777
4	(vemurafenib OR plx 4032 OR plx-4032 OR plx4032 OR r 7204 OR r-7204 OR r7204 OR rg 7204 OR rg-7204 OR rg7204 OR ro 5185426 OR ro-5185426 OR ro5185426 OR r 05185426 OR r-05185426 OR r05185426 OR zelboraf):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33
5	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1.142
6	(melanoma or melanomas):ti,ab,kw	2.288
7	#5 or #6	2.289
8	#3 and #4 and #7	13
9	Kategorie "trials"	12

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.05.2015
Suchstrategie^a	melanoma [DISEASE] AND (nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR mdx-1106 OR ono-4538) [TREATMENT]
Treffer	24
^a : Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über „Expert Search“ durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y).	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	12.05.2015
Suchstrategie	Advanced Search - Recruitment status: All - Conditions: melanoma - Interventions: nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538
Treffer	70 Einträge zu 24 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.05.2015
Suchstrategie^a	(nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538) AND melanoma*
Treffer	18
^a : Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	12.05.2015
Suchstrategie (1)	Nivolumab [Active substance] ODER Opdivo [Active substance] ODER BMS-936558 [Active substance] ODER MDX-1106 [Active substance] ODER ONO-4538 [Active substance] UND melanom* [Medical condition]
Treffer (1)	4
Suchstrategie (2)	Nivolumab [Title] ODER Opdivo [Title] ODER BMS-936558 [Title] ODER MDX-1106 [Title] ODER ONO-4538 [Title] UND melanom* [Medical condition]
Treffer (2)	4
Suchstrategie (3)	Nivolumab [Product name/code] ODER Opdivo [Product name/code] ODER BMS-936558 [Product name/code] ODER MDX-1106 [Product name/code] ODER ONO-4538 [Product name/code] UND melanom* [Medical condition]
Treffer (3)	4
Treffer (1-3)^a	4
^a : Nach Ausschluss der Duplikate.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche 1: Nivolumab vs. DTIC bei therapienaiven Patienten

Die Suche entspricht der in Anhang 4-B1 gezeigten Suche.

Suche 2: Vemurafenib vs. DTIC bei therapienaiven Patienten

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.05.2015
Suchstrategie^a	(vemurafenib OR "plx 4032" OR plx-4032 OR plx4032 OR "r 7204" OR r-7204 OR r7204 OR "rg 7204" OR rg-7204 OR rg7204 OR "ro 5185426" OR ro-5185426 OR ro5185426 OR "r 05185426" OR r-05185426 OR r05185426 OR zelboraf) AND (dacarbazine OR DTIC OR "NSC 45388" OR NSC-45388 OR NSC45388 OR biocarbazine OR decarbazine OR deticine)
Treffer	2
^a : Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über „Expert Search“ durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y).	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	19.05.2015
Suchstrategie (1)	Advanced Search: - Recruitment status: All - Conditions: melanoma - Intervention: vemurafenib OR plx 4032 OR plx-4032 OR plx4032 OR r 7204 OR r-7204 OR r7204 OR rg 7204 OR rg-7204 OR rg7204 OR ro 5185426 OR ro-5185426 OR ro5185426 OR r 05185426 OR r-05185426 OR r05185426 OR zelboraf
Treffer (1)	175 Einträge zu 76 Studien
Suchstrategie (2)	Advanced Search: - Recruitment status: All - Conditions: melanoma - Intervention: dacarbazine OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC-45388 OR NSC45388 OR biocarbazine OR decarbazine OR deticine
Treffer (2)	213 Einträge zu 86 Studien
Treffer gesamt^a	1 Studie
^a : Da im Studienregister ICTRP WHO keine Eingabe verschachtelter Suchstrategien möglich ist, wurde ein Abgleich der Treffer der Suchen 1 und 2 im Sinne einer AND-Verknüpfung durchgeführt, um die Studien zu identifizieren, die sowohl in Suche 1 als auch in Suche 2 als Treffer enthalten sind.	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.05.2015
Suchstrategie^a	(vemurafenib OR "plx 4032" OR plx-4032 OR plx4032 OR "r 7204" OR r-7204 OR r7204 OR "rg 7204" OR rg-7204 OR rg7204 OR "ro 5185426" OR ro-5185426 OR ro5185426 OR "r 05185426" OR r-05185426 OR r05185426 OR zelboraf) AND (dacarbazine OR DTIC OR "NSC 45388" OR NSC-45388 OR NSC45388 OR biocarbazine OR decarbazine OR deticene) AND melanoma*
Treffer	3
^a : Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	18.05.2015
Suchstrategie (1)	vemurafenib [Active substance] ODER plx?4032 [Active substance] ODER r?7204 [Active substance] ODER rg?7204 [Active substance] ODER ro?5185426 [Active substance] ODER r?05185426 [Active substance] ODER zelboraf [Active substance] UND melanom? [Medical condition]
Treffer (1)	9
Suchstrategie (2)	vemurafenib [Title] ODER plx?4032 [Title] ODER r?7204 [Title] ODER rg?7204 [Title] ODER ro?5185426 [Title] ODER r?05185426 [Title] ODER zelboraf [Title] UND melanom? [Medical condition]
Treffer (2)	9
Suchstrategie (3)	vemurafenib [Product name/code] ODER plx?4032 [Product name/code] ODER r?7204 [Product name/code] ODER rg?7204 [Product name/code] ODER ro?5185426 [Product name/code] ODER r?05185426 [Product name/code] ODER zelboraf [Product name/code] UND melanom? [Medical condition]
Treffer (3)	9
Treffer (1-3)^a	9
Suchstrategie (4)	dacarbazin? [Active substance] ODER DTIC [Active substance] ODER NSC?45388 [Active substance] ODER biocarbazine [Active substance] ODER decarbazine [Active substance] ODER deticene [Active substance] UND melanom? [Medical condition]
Treffer (4)	16
Suchstrategie (5)	dacarbazin? [Title] ODER DTIC [Title] ODER NSC?45388 [Title] ODER biocarbazine [Title] ODER decarbazine [Title] ODER deticene [Title] UND melanom? [Title]
Treffer (5)	21

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	18.05.2015
Suchstrategie (6)	dacarbazin? [Product name/code] ODER DTIC [Product name/code] ODER NSC?45388 [Product name/code] ODER biocarbazine [Product name/code] ODER decarbazine [Product name/code] ODER deticene [Product name/code] UND melanom? [Product name/code]
Treffer (6)	16
Treffer (4-6)^a	22
Treffer gesamt^b	1
<p>^a: Nach Ausschluss der Duplikate.</p> <p>^b: Da im Studienregister PharmNet.Bund keine Eingabe verschachtelter Suchstrategien möglich ist, wurde ein Abgleich der Treffer der Suchen 1-3 (9 Treffer) und 4-6 (22 Treffer) im Sinne einer AND-Verknüpfung durchgeführt, um die Studien zu identifizieren, die sowohl in Suche 1-3 als auch in Suche 4-6 als Treffer enthalten sind.</p>	

Studienregister	Roche trials database
Internetadresse	http://www.roche-trials.com/searchFullText.action?drug=2
Datum der Suche	21.05.2015
Suchstrategie^a	Search for: Category: --All-- Product: ZELBORAF (VEMURAFENIB, RO5185426) Results per page: 100 Condition: --All-- Country: --All-- Match: any search words
Treffer	38

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	Chmielowski et al. A phase III open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice in advanced melanoma patients progressing post anti-CTLA-4 therapy. Journal of Clinical Oncology. 2013. ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 31, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2013: TPS9105.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
2	Postow et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015; 372(21):2006-17.	A2, Intervention nicht erfüllt
3	Robert et al. A phase III, randomized, double-blind study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus dacarbazine in patients (pts) with previously untreated, unresectable, or metastatic melanoma (MEL). Journal of Clinical Oncology. 2013. ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 31, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2013: TPS9106.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche 1: Nivolumab vs. DTIC bei therapienaiven Patienten

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	Chmielowski et al. A phase III open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice in advanced melanoma patients progressing post anti-CTLA-4 therapy. Journal of Clinical Oncology. 2013. ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 31, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2013: TPS9105..	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
2	Postow et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015; 372(21):2006-17.	A2, Intervention nicht erfüllt
3	Robert et al. A phase III, randomized, double-blind study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus dacarbazine in patients (pts) with previously untreated, unresectable, or metastatic melanoma (MEL). Journal of Clinical Oncology. 2013. ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 31, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2013: TPS9106.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
4	Weber et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16(4):375-84.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Suche 2: Vemurafenib vs. DTIC bei therapienaiven Patienten

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	Chapman et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. Journal of clinical oncology. 2012. ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 30, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2012: 8502.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
2	Chapman et al. Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with V600EBRAF-mutated melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2011. ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 29: 2011 (suppl; abstr LBA4).	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
3	Hauschild et al. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: An update from the phase III randomized, open-label, multicenter BRIM3 trial. Pigment Cell and Melanoma Research. 2011. Vol 24 (5) 1021.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
4	Keating Vemurafenib: In unresectable or metastatic melanoma. BioDrugs. 2012. Vol 26 (5) 325-334.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
5	McArthur et al. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: Updated survival results from a phase III randomised, open-label, multicentre trial. European Journal of Cancer. 2011. Vol 47; 14.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
6	McArthur et al. Efficacy of vemurafenib in BRAFV600K mutationpositive melanoma disease-results from the phase 3 clinical study BRIM3. Pigment Cell and Melanoma Research. 2012. Vol 25 (6) 871.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
7	Sharma et al. Vemurafenib: Targeted inhibition of mutated BRAF for treatment of advanced melanoma and its potential in other malignancies. Drugs. 2012. Vol 72 (17) 2207-2222.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	clinicaltrials.gov. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. NCT02224781 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224781 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
2	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02339571 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339571 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
3	clinicaltrials.gov. PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma. NCT01621490 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
4	clinicaltrials.gov. A Phase I Trial of a Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIc/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176474 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
5	clinicaltrials.gov. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437279 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
6	clinicaltrials.gov. A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma. NCT02400385 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400385 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
7	clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration for Patients With Melanoma Brain Metastases. NCT02374242 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374242 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
8	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma (CheckMate 238). NCT02388906 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
9	clinicaltrials.gov. A Multi-Center Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Subjects With Melanoma Metastatic to the Brain Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Nivolumab Monotherapy (CheckMate 204). NCT02320058 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320058 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	
10	clinicaltrials.gov. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody (CheckMate 172). NCT02156804 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156804 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01024231 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024231 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab (Yervoy®) in Anti-CTLA-4 Treatment-Naïve Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma (CheckMate 218). NCT02186249 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186249 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783938 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. Phase 2, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab vs Ipilimumab Alone in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma (CheckMate 069). NCT01927419 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927419 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. Multiple Class I Peptides & Montanide ISA 51 VG w Escalating Doses of Anti-PD-1 ab BMS936558. NCT01176461 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176461 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma. NCT02142218 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142218 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib. NCT02357732 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357732 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Anti-CD27 (Varlilumab) and Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors. NCT02335918 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335918 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies. NCT00441337 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441337 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. A Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCB24360 Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers. NCT02327078 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327078 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
21	clinicaltrials.gov. A Phase 1b Study of MDX-1106 in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies. NCT00730639 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730639 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
22	ICTRP WHO. A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma. NCT02400385 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400385 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
23	ICTRP WHO. Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib. NCT02357732 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02357732 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
24	ICTRP WHO. Study comparing nivolumab to ipilimumab in prevention of recurrence of melanoma after complete resection of stage IIIb/c or Stage IV melanoma. EUCTR2014-002351-26-BE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002351-26-BE . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
25	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02339571 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339571 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
26	ICTRP WHO. A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Anti-CD27 (Varlilumab) and Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors. NCT02335918 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335918 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
27	ICTRP WHO. A Multi-Center Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Subjects With Melanoma Metastatic to the Brain Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy (CheckMate 204). NCT02320058 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320058 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
28	ICTRP WHO. A phase II study of nivolumab and nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma brain metastases (ABC - Anti-PD1 Brain Collaboration Study). ACTRN12614001315606 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001315606 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
29	ICTRP WHO. A phase II trial of nivolumab in advanced mucosal melanoma. JPRN-UMIN000015845 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015845 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
30	ICTRP WHO. A Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCB24360 Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers. NCT02327078 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327078 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
31	ICTRP WHO. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. NCT02224781 [Internet]. Adresse:	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224781 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	
32	ICTRP WHO. Expanded Access Program With Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab (Yervoy®) in Anti-CTLA-4 Treatment-Naïve Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma (CheckMate 218). NCT02186249 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186249 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
33	ICTRP WHO. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody (CheckMate 172). NCT02156804 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02156804 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
34	ICTRP WHO. Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma. NCT02142218 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142218 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
35	ICTRP WHO. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783938 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
36	ICTRP WHO. Multiple Class I Peptides & Montanide ISA 51 VG w Escalating Doses of Anti-PD-1 ab BMS936558. NCT01176461 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176461 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
37	ICTRP WHO. A Phase I Trial of a Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIC/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176474 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
38	ICTRP WHO. Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01024231 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01024231 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
39	ICTRP WHO. A Phase 1b Study of MDX-1106 in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies. NCT00730639 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730639 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
40	ICTRP WHO. A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies. NCT00441337 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00441337 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
41	ICTRP WHO. PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma. NCT01621490 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621490 .	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 12.05.2015.	
42	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk f.... 2014-002351-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
43	EU Clinical Trials Register. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Tre... 2014-001286-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
44	EU Clinical Trials Register. A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Malignant Melanoma. 2010-019356-50 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
45	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Open-Label, Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Retreatment versus Chemotherapy for Subjects with Advanced Melanoma who Progressed after Initially Achieving Disease Control with 2012-003291-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003291-38 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
46	EU Clinical Trials Register. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to <18 years) with Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma Revised Protocol 00b - UK on.... 2012-002249-39 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002249-39 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
47	EU Clinical Trials Register. A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatment Monotherapy or Follow-up for Patients Previously Enrolled in Ipilimumab (MDX-010) Protocols Revised Protocol.... 2005-006083-57 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
48	EU Clinical Trials Register. A randomized Discontinuation Study of Brivanib alaninate (BMS-582664) versus Placebo in Subjects with Advanced Tumors. Revised protocol 02 incorporating Amendment 02 & 03 & Administrative Lette.... 2008-000087-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000087-16 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
49	EU Clinical Trials Register. Randomized phase III study comparing a non-myeloablative lymphocyte depleting regimen of chemotherapy followed by infusion of tumor infiltrating lymphocytes and interleukin-2 to standard	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	ipilimumab.... 2013-005406-54 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	
50	EU Clinical Trials Register. Phase II study exploring safety and efficacy of the combination of ipilimumab with radiofrequency ablation (RFA) in patients with unresectable uveal melanoma liver metastasis (SECIRA-UM). 2011-004200-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
51	EU Clinical Trials Register. Phase I-II study of the combination vemurafenib plus PEG-interferon in advanced melanoma patients harboring the V600BRAF mutation. 2013-003730-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003730-33 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
52	EU Clinical Trials Register. A MULTICENTER, SINGLE ARM, PHASE 2 CLINICAL STUDY ON THE COMBINATION OF RADIATION THERAPY AND IPILIMUMAB, FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA AND BRAIN METASTASES.. 2013-001132-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
53	EU Clinical Trials Register. A phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and intratumoral interleukin-2 in pretreated patients with stage IV melanoma. 2010-019033-98 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
54	EU Clinical Trials Register. A Phase III, adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with node positive breast cancer: Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamide (TAC); Dose-Dense (DD) Doxorubicin/Cyclophosphami.... 2005-004822-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004822-19 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
55	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Multi-Dose, Open-Label, Phase II Study of BMS-663513 as a Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. Revised Protocol 0.... 2007-003993-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
56	EU Clinical Trials Register. Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EO.... 2007-001974-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
57	PharmNet.Bund. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody CheckMate 172: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 172. 2014-001286-28 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
58	ICTRP WHO. Phase 2, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab vs Ipilimumab Alone in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01927419 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927419 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Suche 1: Nivolumab vs. DTIC bei therapienaiven Patienten**

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	clinicaltrials.gov. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. NCT02224781 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224781 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
2	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02339571 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339571 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
3	clinicaltrials.gov. PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma. NCT01621490 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
4	clinicaltrials.gov. A Phase I Trial of a Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176474 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
5	clinicaltrials.gov. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437279 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
6	clinicaltrials.gov. A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma. NCT02400385 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400385 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
7	clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration for Patients With Melanoma Brain Metastases. NCT02374242 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374242 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
8	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIB/c or Stage IV Melanoma (CheckMate 238). NCT02388906 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
9	clinicaltrials.gov. A Multi-Center Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Subjects With Melanoma Metastatic to the Brain Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy (CheckMate 204). NCT02320058 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320058 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody (CheckMate 172). NCT02156804 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156804 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. Dose-escalation Study of Combination BMS-936558	A3, Vergleichstherapie

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	(MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01024231 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024231 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab (Yervoy®) in Anti-CTLA-4 Treatment-Naïve Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma (CheckMate 218). NCT02186249 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186249 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783938 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. Phase 2, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab vs Ipilimumab Alone in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma (CheckMate 069). NCT01927419 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927419 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. Multiple Class I Peptides & Montanide ISA 51 VG w Escalating Doses of Anti-PD-1 ab BMS936558. NCT01176461 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176461 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma. NCT02142218 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142218 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib. NCT02357732 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357732 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Anti-CD27 (Varlilumab) and Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors. NCT02335918 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335918 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies. NCT00441337 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441337 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. A Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCB24360 Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers. NCT02327078 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327078 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. A Phase 1b Study of MDX-1106 in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies. NCT00730639 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730639 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
22	ICTRP WHO. A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma. NCT02400385 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400385 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
23	ICTRP WHO. Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib. NCT02357732 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02357732 .	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 12.05.2015.	
24	ICTRP WHO. Study comparing nivolumab to ipilimumab in prevention of recurrence of melanoma after complete resection of stage IIIb/c or Stage IV melanoma. EUCTR2014-002351-26-BE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002351-26-BE . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
25	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02339571 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339571 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
26	ICTRP WHO. A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Anti-CD27 (Varlilumab) and Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors. NCT02335918 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335918 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
27	ICTRP WHO. A Multi-Center Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Subjects With Melanoma Metastatic to the Brain Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy (CheckMate 204). NCT02320058 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320058 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
28	ICTRP WHO. A phase II study of nivolumab and nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma brain metastases (ABC - Anti-PD1 Brain Collaboration Study). ACTRN12614001315606 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001315606 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
29	ICTRP WHO. A phase II trial of nivolumab in advanced mucosal melanoma. JPRN-UMIN000015845 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015845 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
30	ICTRP WHO. A Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCB24360 Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers. NCT02327078 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327078 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
31	ICTRP WHO. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. NCT02224781 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224781 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
32	ICTRP WHO. Expanded Access Program With Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab (Yervoy®) in Anti-CTLA-4 Treatment-Naïve Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma (CheckMate 218). NCT02186249 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186249 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
33	ICTRP WHO. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody (CheckMate 172). NCT02156804 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02156804 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	
34	ICTRP WHO. Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma. NCT02142218 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142218 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
35	ICTRP WHO. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783938 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
36	ICTRP WHO. Multiple Class I Peptides & Montanide ISA 51 VG w Escalating Doses of Anti-PD-1 ab BMS936558. NCT01176461 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176461 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
37	ICTRP WHO. A Phase I Trial of a Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176474 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
38	ICTRP WHO. Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01024231 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01024231 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
39	ICTRP WHO. A Phase 1b Study of MDX-1106 in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies. NCT00730639 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730639 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
40	ICTRP WHO. A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies. NCT00441337 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00441337 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
41	ICTRP WHO. PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma. NCT01621490 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621490 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
42	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk f.... 2014-002351-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
43	EU Clinical Trials Register. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV Melanoma	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Progressing Post Prior Trea.... 2014-001286-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	
44	EU Clinical Trials Register. A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Malignant Melanoma. 2010-019356-50 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
45	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Open-Label, Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Retreatment versus Chemotherapy for Subjects with Advanced Melanoma who Progressed after Initially Achieving Disease Control with 2012-003291-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003291-38 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
46	EU Clinical Trials Register. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to <18 years) with Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma Revised Protocol 00b - UK on.... 2012-002249-39 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002249-39 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
47	EU Clinical Trials Register. A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatment Monotherapy or Follow-up for Patients Previously Enrolled in Ipilimumab (MDX-010) Protocols Revised Protocol.... 2005-006083-57 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
48	EU Clinical Trials Register. A randomized Discontinuation Study of Brivanib alaninate (BMS-582664) versus Placebo in Subjects with Advanced Tumors. Revised protocol 02 incorporating Amendment 02 & 03 & Administrative Lette.... 2008-000087-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000087-16 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
49	EU Clinical Trials Register. Randomized phase III study comparing a non-myeloablative lymphocyte depleting regimen of chemotherapy followed by infusion of tumor infiltrating lymphocytes and interleukin-2 to standard ipilimumab.... 2013-005406-54 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
50	EU Clinical Trials Register. Phase II study exploring safety and efficacy of the combination of ipilimumab with radiofrequency ablation (RFA) in patients with unresectable uveal melanoma liver metastasis (SECIRA-UM). 2011-004200-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
51	EU Clinical Trials Register. Phase I-II study of the combination vemurafenib plus PEG-interferon in advanced melanoma patients harboring the V600BRAF mutation. 2013-003730-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003730-33 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
52	EU Clinical Trials Register. A MULTICENTER, SINGLE ARM, PHASE 2 CLINICAL STUDY ON THE COMBINATION OF RADIATION THERAPY AND IPILIMUMAB, FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA AND BRAIN METASTASES.. 2013-001132-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
53	EU Clinical Trials Register. A phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and intratumoral interleukin-2 in pretreated patients with stage IV melanoma. 2010-019033-98 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
54	EU Clinical Trials Register. A Phase III, adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with node positive breast cancer: Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamide (TAC); Dose-Dense (DD) Doxorubicin/Cyclophosphami.... 2005-004822-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004822-19 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
55	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Multi-Dose, Open-Label, Phase II Study of BMS-663513 as a Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. Revised Protocol 0.... 2007-003993-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
56	EU Clinical Trials Register. Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EO.... 2007-001974-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
57	PharmNet.Bund. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA-4 Monoclonal AntibodyCheckMate 172: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 172. 2014-001286-28 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
58	ICTRP WHO. Phase 2, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab vs Ipilimumab Alone in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01927419 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927419 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	
59	clinicaltrials.gov. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067). NCT01844505 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
60	clinicaltrials.gov. A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037). NCT01721746 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721746 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
61	ICTRP WHO. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma. EUCTR2012-005371-13-BE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005371-13-BE . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
62	ICTRP WHO. A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037). NCT01721746 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721746 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
63	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Double- Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metast.... 2012-005371-13 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
64	EU Clinical Trials Register. A Randomized Open-Label Phase III Trial of BMS-936558 versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy Pharmacogenetic.... 2012-001828-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001828-35 . Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
65	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized, Double- Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01, version 1.0, dated 19-Mar-2013; Protocol Amendment Number 03 - Germany Specific, version 1.0, dated 16-Apr-2013 Revised Protocol 03 including Protocol Amendment 07. 2012-005371-13 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 12.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
66	PharmNet.Bund. A Randomized Open-Label Phase III Trial of BMS-936558 versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy Revised Protocol 05 incorporating Protocol Amendment 12; Administrative letter 02 dated 24-Apr-2014; Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 07-aug-12, version 1.0; Protocol Amendment	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Number 07 - Germany Specific. 2012-001828-35 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 12.05.2015.	

Suche 2: Vemurafenib vs. DTIC bei therapienaiven Patienten

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	clinicaltrials.gov. The Effects of Treatment With Vemurafenib on the Immune System in Advanced Melanoma. NCT01942993 [Internet]. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942993 . Aufgerufen am: 18.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
2	EU Clinical Trials Register. An open-label, multicenter, single-arm, Phase I dose-escalation with efficacy tail extension study of vemurafenib (RO5185426) in pediatric patients with surgically incurable and unresectable Stage 2011-000874-67 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000874-67 . Aufgerufen am: 18.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
3	EU Clinical Trials Register. Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. 2012-003030-17 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17 . Aufgerufen am: 18.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
4	Roche Trials Database. BRIM8: A Study of Vemurafenib Adjuvant Therapy in Patients With Resected Cutaneous BRAF Mutant Melanoma . GO27826 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=GO27826 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
5	Roche Trials Database. A Pharmacokinetics Study to Investigate the Effect of Rifampin on Vemurafenib in Patients With BRAFV600Mutation-Positive Metastatic Malignancy . GO28052 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=GO28052 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
6	Roche Trials Database. A Study of The Impact of Severe Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics and Safety of Vemurafenib in BRAF V600 Mutation-Positive Cancer Patients . GO28053 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=GO28053 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
7	Roche Trials Database. A Pharmacokinetics Study to Investigate the Effect of Ketoconazole on Vemurafenib in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Melanoma . GO28054 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=GO28054 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
8	Roche Trials Database. coBRIM: A Phase 3 Study Comparing GDC-0973 (cobimetinib), a MEK Inhibitor, in Combination With Vemurafenib vs Vemurafenib Alone in Patients with Metastatic Melanoma . GO28141 [Internet]. Adresse: http://www.roche-	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

	trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=GO28141. Aufgerufen am: 21.05.2015.	
9	Roche Trials Database. A Pharmacokinetics Study to Investigate the Effect of Vemurafenib on Digoxin in Patients With BRAFV600Mutation-Positive Metastatic Melanoma . GO28394 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=GO28394 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
10	Roche Trials Database. A Study of the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of Phenprocoumon in Patients WithBRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy . GO28398 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=GO28398 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
11	Roche Trials Database. An Extension (Rollover) Study of Vemurafenib in Patients With BRAF V600 Mutation-Positive MalignanciesPreviously Enrolled in an Antecedent Vemurafenib Protocol . GO28399 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=GO28399 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
12	Roche Trials Database. A Study of RO5185426 in Patients With Metastatic Melanoma . ML25597 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=ML25597 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
13	Roche Trials Database. A Study of RO5185426 in Patients With Metastatic Melanoma . MO25515 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=MO25515 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
14	Roche Trials Database. A Study of RO5185426 in Previously Treated Melanoma Patients With Brain Metastases . MO25653 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=MO25653 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
15	Roche Trials Database. A Study of Vemurafenib in Metastatic Melanoma Patients With Brain Metastases . MO25743 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=MO25743 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
16	Roche Trials Database. BRIM-P: A Study of Vemurafenib in Pediatric Patients With Stage IIIC or Stage IV Melanoma HarboringBRAFV600 Mutations . NO25390 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=NO25390 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
17	Roche Trials Database. A Study of Vemurafenib And GDC-0973 in Patients With BRAF-Mutation Positive Metastatic Melanoma. NO25395 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=NO25395 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
18	Roche Trials Database. A Study of RO5185426 (Vemurafenib) in Patients With Metastatic or Unresectable Papillary Thyroid CancerPositive for the BRAF V600 Mutation . NO25530 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=NO25530 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

19	Roche Trials Database. A Study of RO5185426 in Previously Treated Patients With Metastatic Melanoma . NP22657 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=NP22657 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
20	Roche Trials Database. A Pharmacokinetic Study of RO5185426 in Combination With a Drug Cocktail in Patients With Metastatic Melanoma . NP22676 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=NP22676 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
21	Roche Trials Database. A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study of RO5185426 in Previously Treated Patients With Metastatic Melanoma . NP25163 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=NP25163 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
22	Roche Trials Database. A Study of the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Single Dose RO5185426 And the Safety And Efficacy of Continuous Administration in Patients With BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Melanoma . NP25396 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=NP25396 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
23	Roche Trials Database. BRIM8: A Study of Vemurafenib Adjuvant Therapy in Patients With Resected Cutaneous BRAF Mutant Melanoma . GO27826 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO27826 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	Roche Trials Database. A Pharmacokinetics Study to Investigate the Effect of Rifampin on Vemurafenib in Patients With BRAF V600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy . GO28052 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO28052 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
25	Roche Trials Database. A Study of The Impact of Severe Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics and Safety of Vemurafenib in BRAF V600 Mutation-Positive Cancer Patients . GO28053 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO28053 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
26	Roche Trials Database. A Pharmacokinetics Study to Investigate the Effect of Ketoconazole on Vemurafenib in Patients With BRAF V600 Mutation-Positive Metastatic Melanoma . GO28054 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO28054 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
27	Roche Trials Database. coBRIM: A Phase 3 Study Comparing GDC-0973 (cobimetinib), a MEK Inhibitor, in Combination With Vemurafenib vs Vemurafenib Alone in Patients with Metastatic Melanoma . GO28141 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO28141 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
28	Roche Trials Database. A Pharmacokinetics Study to Investigate the Effect of Vemurafenib on Digoxin in Patients With BRAF V600 Mutation-Positive	A2, Intervention nicht erfüllt

	Metastatic Melanoma . GO28394 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO28394 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	
29	Roche Trials Database. A Study of the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of Phenprocoumon in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy . GO28398 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO28398 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A2, Intervention nicht erfüllt
30	Roche Trials Database. An Extension (Rollover) Study of Vemurafenib in Patients With BRAF V600 Mutation-Positive Malignancies Previously Enrolled in an Antecedent Vemurafenib Protocol . GO28399 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO28399 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
31	Roche Trials Database. A SINGLE ARM, OPEN LABEL, EXPANDED ACCESS STUDY OF VEMURAFENIB IN PATIENTS WITH METASTATIC MELANOMA . ML25597 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML25597 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
32	Roche Trials Database. An open-label, multicenter study to assess the safety of RO5185426 in patients with metastatic melanoma. MO25515 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO25515 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
33	Roche Trials Database. An open-label, pilot study of RO5185426 (vemurafenib) in previously treated metastatic melanoma patients with brain metastases . MO25653 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO25653 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
34	Roche Trials Database. A Study of Vemurafenib in Metastatic Melanoma Patients With Brain Metastases . MO25743 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO25743 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
35	Roche Trials Database. BRIM-P: A Study of Vemurafenib in Pediatric Patients With Stage IIIC or Stage IV Melanoma Harboring BRAFV600 Mutations . NO25390 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=NO25390 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
36	Roche Trials Database. A Study of Vemurafenib And GDC-0973 in Patients With BRAF-Mutation Positive Metastatic Melanoma. NO25395 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=NO25395 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
37	Roche Trials Database. An Open-Label, Multi-Center Phase II Study of the BRAF Inhibitor Vemurafenib in Patients with Metastatic or Unresectable Papillary Thyroid Cancer (PTC) Positive for the BRAF V600 Mutation and Resistant to Radioactive Iodine . NO25530 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=NO25530 . Aufgerufen am:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	21.05.2015.	
38	Roche Trials Database. An open-label multicenter study on the efficacy of continuous oral dosing of RO5185426 on tumourresponse in previously treated patients with metastatic melanoma . NP22657 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=NP22657 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
39	Roche Trials Database. A Phase I, Multi-Center, Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetic Interaction of Vemurafenibwith a ?Cocktail? of Five Probe Drugs for CYP450-Dependent Metabolism in Patients with Previously Treated and Untreated Metastatic Melanoma . NP22676 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=NP22676 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
40	Roche Trials Database. A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study of RO5185426 in Previously Treated Patients With MetastaticMelanoma . NP25163 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=NP25163 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt
41	Roche Trials Database. A Phase I, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Two-Period Crossover Study to Investigate the Effect ofFood on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of RO5185426, Followed by Administration of 960 mg RO5185426 Twice Daily to BRAF V600E-Positive Metastatic Melanoma Patients . NP25396 [Internet]. Adresse: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=NP25396 . Aufgerufen am: 21.05.2015.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-232 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-232 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-232 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-066

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel ist der Vergleich des klinischen Nutzens von Nivolumab versus Dacarbazin gemessen anhand der Dauer des OS (overall survival) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom mit BRAFwt</p> <p>Hypothese: Die Behandlung mit Nivolumab verlängert bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom das OS (overall survival) im Vergleich zu einer Behandlung mit Dacarbazin</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, parallele, doppelblinde Studie der Phase 3</p> <p>Randomisierung in zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach dem PD-L1 Status [positiv ($\geq 5\%$) vs. negativ ($< 5\%$)/nicht quantifizierbar] und der Metastasierung (M0/M1a/M1b vs. M1c): Nivolumab plus Placebo (Arm A) oder Dacarbazin plus Placebo (Arm B)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerung 09.07.2014 auf Empfehlung des DMC, nach der Aufhebung der Verblindung den mit Dacarbazin behandelten Patienten in einer offenen Extensions-Phase die Gabe von Nivolumab zu ermöglichen</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre • ECOG-Status 0 oder 1 • nicht vorbehandeltes, histologisch bestätigtes nicht resezierbares Melanom Stadium III oder Stadium IV nach AJCC-Staging-System; eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante Melanomtherapie war erlaubt, sofern sie mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung beendet und alle damit verbundenen unerwünschten Ereignisse entweder zum Ausgangszustand

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zurückgegangen waren oder sich stabilisiert hatten</p> <ul style="list-style-type: none"> • anhand von RECIST 1.1 messbare Erkrankung • Vorliegen einer Tumorgewebeprobe eines nicht resezierbaren oder metastasierten Krankheitsortes für Biomarker-Analysen; Klassifizierung in PD-L1 positiv ($\geq 5\%$ der Tumorzellmembranfärbung) oder negativ ($< 5\%$ der Tumorzellmembranfärbung)/nicht quantifizierbar • BRAF Wildtyp, bestätigt durch BRAF-V600-Mutationsstatus-Test <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Hirnmetastasen oder Leptomeningealmetastasen • Okulares Melanom • Aktive Autoimmunerkrankungen • weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte, positive Tests Hepatitis-B/C, HIV, Schwangerschaft und bestimmte Laborkriterien
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 76 Zentren in 16 Staaten: Argentinien, Australien, Kanada, Chile, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Mexiko, Norwegen, Polen, Spanien, Schweden
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nivolumab-Gruppe: Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen plus Dacarbazin-Placebo i.v. alle 3 Wochen</p> <p>Dacarbazin-Gruppe: Dacarbazin 1000 mg/qm KOF i.v. alle 3 Wochen plus Nivolumab-Placebo i.v. alle 2 Wochen</p> <p>Dosiserhöhungen waren weder für Nivolumab noch für Dacarbazin zugelassen. Dosisreduktionen waren für Nivolumab nicht erlaubt, für Dacarbazin hingegen nach einem festgelegten Schema.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • ORR • PD-L1-Expression • gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR • TTOR • Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) • Immunogenität von Nivolumab • Pharmakokinetik sowie expositionsabhängige Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte • Biomarker • Effekte genetischer Variationen • Generische Lebensqualität mittels EuroQoL EQ-5D sowie WPAI:GH • Änderungen des EuroQoL EQ-5D während Behandlung und Follow-up <p>OS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod. Sofern der Tod nicht dokumentiert ist, wird das letzte Datum eingesetzt, zu dem bekannt ist, dass der Patient lebte. Während der Behandlungsphase wird OS kontinuierlich verfolgt und nach Absetzen der Studienmedikation alle 3 Monate persönlich oder per Telefonkontakt. Tumorassessments nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST v1.1) begannen 9 Wochen nach Randomisierung und wurden während des ersten Jahres alle 6 Wochen durchgeführt, danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Absetzen der Therapie, je nachdem was später auftrat.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevante Änderung bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde mit dem Ziel berechnet, den Endpunkt OS zwischen den Patienten zu vergleichen, die randomisiert entweder Nivolumab oder Dacarbazin erhielten.</p> <p>OS wurde auf der Grundlage eines Behandlungseffektes auf dem alpha-Niveau von 0,05 (2-seitiger Test) mit etwa 90%iger Power abgeschätzt, unter Berücksichtigung einer Feststellung der Wirksamkeit in einer formalen Interims-Analyse.</p> <p>Dabei wurde für die Berechnung der Anzahl der Ereignisse und der Power die Annahme</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>getroffen, dass in jedem Arm eine Exponentialverteilung vorliegt.</p> <p>Etwa 410 Patienten sollen in die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 randomisiert werden.</p> <p>Die Studie erfordert mindestens 312 Todesfälle, mit einer Interims-Analyse nach 218 Todesfällen (70% der für die finale Analyse erforderlichen Todesfälle), um mit etwa 90%iger Power ein Hazard Ratio (HR) von 0,69 mit einem Typ-1-Fehler von 0,05 (2-seitig) zu entdecken. Ein HR von 0,69 entspricht einem Anstieg von 45% des medianen OS bei der Annahme eines medianen OS von 10 Monaten unter Dacarbazin und 14,49 Monaten unter Nivolumab. Die Abbruchgrenzen für die Interims-Analyse und die finale Analyse basieren auf der exakten Zahl der Todesfälle nach der Lan-DeMets-alpha-spending-Funktion mit O'Brien-Fleming-Grenzen.</p> <p>Unter der Annahme einer konstanten Rate des Einschlusses von 43 Patienten pro Monat wird die für die finale OS-Analyse erforderliche Anzahl von Todesfällen nach etwa 30 Monaten erreicht (9,5 Monate für den Einschluss und 20,5 Monate für das Survival-Follow-up).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interims-Analyse nach 218 Todesfällen (70% der für die finale Analyse erforderlichen Todesfälle)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung in zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach dem PD-L1 Status (positiv vs. negativ/nicht quantifizierbar) und Metastasierung (M0/M1a/M1b vs. M1c)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Interactive voice response system (IVRS)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Prüfärzte nahmen die Patienten mittels Interactive voice response system (IVRS) in die Studie auf. Bei Erfüllung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten via IVRS randomisiert.
11	Verblindung	

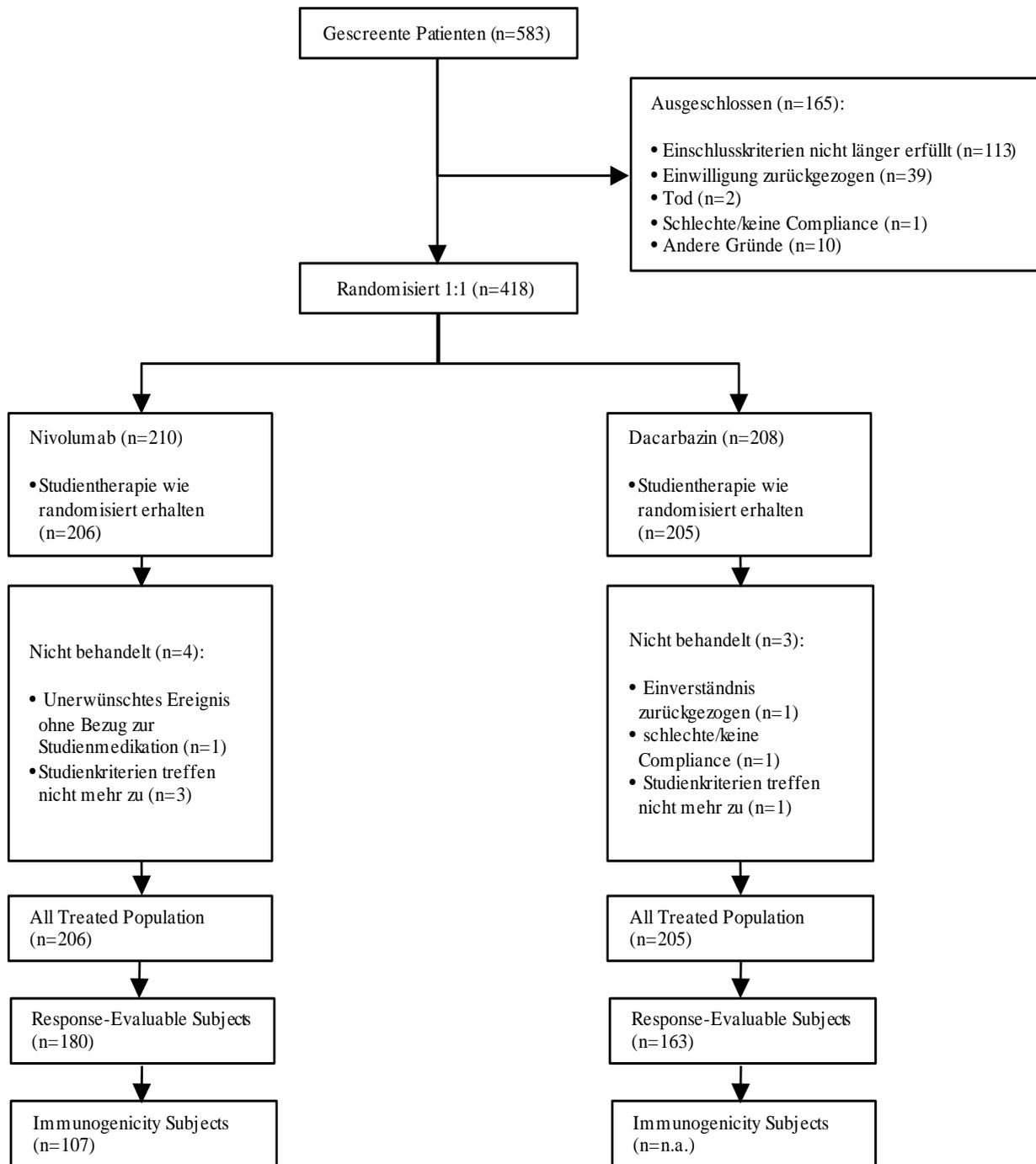
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Patienten waren verblindet b) Prüferärzte waren verblindet c) Prüferärzte, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet</p> <p>In jedem Studienzentrum gab es einen nicht-verblindeten Pharmazeuten und einen nicht-verblindeten Monitor zur Beaufsichtigung der Medikamentenbereitstellung und der nicht-verblindeten Studiendokumentation</p> <p>Bestimmte Bioanalytiker von BMS waren unverblindet, um unnötige bioanalytische Probenuntersuchungen zu minimieren.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patienten beider Gruppen erhielten in einem identischen Behandlungszyklus jeweils entweder Nivolumab plus Dacarbazin-Placebo oder Dacarbazin plus Nivolumab-Placebo, sodass die Verblindung gewährleistet war.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Time-to-event-Endpunkte (OS, PFS, TTOR, DOR) wurden nach Kaplan-Meier geschätzt. Der Median und sein 95%-Konfidenzintervall wurden möglichst nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet, unter Einsatz der log-log-Transformation für das Konfidenzintervall.</p> <p>Raten zu festen Zeitpunkten (z.B. OS 12 Monate) leiten sich aus der Kaplan-Meier-Schätzung mit den korrespondierenden log-log-transformierten Konfidenzintervallen ab.</p> <p>Konfidenzintervalle von binomialen Verhältnissen wurden nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>Die Differenzen der ORR zwischen zwei Behandlungsarmen und ihre 2-seitigen Konfidenzintervalle wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode bestimmt, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren PD-L1 Status und Metastasierungs-Stadium.</p> <p>Die p-Werte, außer denen für die OS-Primäranalyse und der hierarchischen Analyse der sekundären Endpunkte, sind nur deskriptiv und nicht auf multiples Testen adjustiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS (nicht stratifiziertes HR mit 95 %-KI) sowie ORR (nicht gewichtete Differenz mit 95 %-KI nach Agresti und Min):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PD-L1 Status (positiv und negativ/nicht quantifizierbar)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Metastasierungsstadium zu Studienbeginn (M0/M1a/M1b und M1c) • Alterskategorie (<65, ≥65- <75, ≥75) • Geschlecht (männlich und weiblich) • Rasse (weiß, schwarz, asiatisch und andere) • Region (West-Europa + Kanada, Rest der Welt) • ECOG Performance Status zu Studienbeginn (0 und 1) • Gehirnetastasen in der Krankengeschichte (ja, nein) • Raucherstatus (ja/ nein) [nur OS, PFS] • LDH zu Studienbeginn (≤ULN, >ULN) • LDH zu Studienbeginn (≤2*ULN, >*ULN) • vorausgegangene neoadjuvante oder adjuvante Therapie (neoadjuvant, adjuvant) [nur OS, PFS] • Dauer seit Ende der vorangegangenen adjuvanten Therapie bis zur Randomisierung (<6 Monate und ≥6 Monate) [nur OS, PFS] • AJCC Stadium (III und IV) [nur OS, PFS] <p>Wenn eine Subgruppenkategorie weniger als 10 Patienten pro Subgruppe aufwies, wurde HR nicht berechnet</p> <p><u>Multivariate Analyse Wirksamkeitsendpunkt OS:</u></p> <p>Eine Cox-Modellierung wurde mit multivariater Stratifizierung nach dem PD-L1 Status (positiv und negativ/nicht quantifizierbar) und dem Metastasierungsstadium zu Studienbeginn (M0/M1a/M1b und M1c) durchgeführt, um den Behandlungseffekt auf OS nach folgenden potentiellen Prognosefaktoren zu adjustieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alterskategorie (<65, ≥65- <75, ≥ 75) • Geschlecht (männlich und weiblich) • ECOG Performance Status zu Studienbeginn (0 und 1) • Gehirnetastasen in der Krankengeschichte (ja, nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • LDH zu Studienbeginn (\leqULN, $>$ULN) <p><u>Subgruppenanalysen Sicherheitsendpunkte:</u> UE und arzneimittelbezogene UE nach höchstem CTC-Grad (jeder Grad, Grad 3-4, Grad 5) für SOC/PT und für jeden Behandlungsarm für folgende Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich/weiblich) • Rasse • Alterskategorie (<65 vs. 65 – 75 vs. \geq75 vs. \geq65) • Region (West-Europa + Kanada, Rest der Welt) <p>Sensitivitätsanalysen wurden für OS, PFS und ORR durchgeführt sowie Analysen zu nachfolgenden Therapien, Ansprechen bei nachfolgenden Therapien und Überleben bei Tumoransprechen geplant.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Total n = 418 Nivolumab n = 210 Dacarbazin n = 208 b) Total n = 411 Nivolumab n = 206 Dacarbazin n = 205 c) Total n = 418 Nivolumab n = 210 Dacarbazin n = 208
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Nivolumab:</u> Randomisiert n = 210 Behandelt n = 206 Nicht behandelt n = 4 Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis ohne Bezug zur Studienmedikation n = 1 • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 3 <p><u>Dacarbazin:</u> Randomisiert n = 208</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandelt n = 205 Nicht behandelt n = 3 Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • Einverständnis zurückgezogen n = 1 • schlechte/keine Compliance n = 1 • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Studienaufnahme: 01.2013 bis 01.2014 Datum der ersten Visite des ersten Patienten: 18.01.2013 Datum des ersten Behandlungstages des letzten Patienten: 24.02.2014 Datum der letzten Visite des letzten Patienten: 24.06.2014 Datenbasis am 05.08.2014 geschlossen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das unabhängige Data Monitoring Committee (DMC) beurteilte den Datenstand vom 23.05.2014 als klare Evidenz für einen deutlichen Überlebensvorteil für die mit Nivolumab behandelten Patienten im Vergleich zu Dacarbazin und empfahl die Aufhebung der Verblindung, um den randomisiert mit Dacarbazin behandelten Patienten eine Behandlung mit Nivolumab zu ermöglichen. Für diese zusätzliche offene Extensions-Phase wurde eine weitere Datenerhebung vorgesehen.
a: nach CONSORT 2010.		
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; AUC = Area under the curve; BRAF+ = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); BMS = Bristol-Myers Squibb; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; DMC = Data Monitoring Committee; DOR = Dauer von objektivem Ansprechen (duration of objective response); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EP = Endpunkt; EuroQoL EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; i.v. = intravenös; HR = Hazard Ratio; IRRC = Independent Radiology Review Committee; IVRS = interactive voice response system; KG = Körpergewicht; KI = Konfidenzintervall; KOF = Körperoberfläche; LDH = Laktatdehydrogenase; ORR = objektive Ansprechrage (objective response rate); OS = Gesamtüberleben (overall survival); PD-L1 = Programmed death-ligand 1; PFS = progressionsfreies Überleben (progression-free survival); qm = Quadratmeter; RCT = randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTOR = Zeit bis zum Eintreten von objektiver Response (time to objective response); ULN = oberer Normalwert (upper limit of normal); 2*ULN = Doppelte des oberen Normalwertes; WPAI:GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Flow-Chart für Studie CA209-066

Tabelle 4-233 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-067

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel ist der Vergleich des PFS (progression free survival) und des OS (overall survival) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom unter einer Nivolumab-Monotherapie vs. einer Ipilimumab-Monotherapie und unter einer Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab vs. Ipilimumab-Monotherapie.</p> <p>Hypothese: Die Behandlung mit einer Nivolumab-Monotherapie oder einer Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab verlängert bei Patienten mit nicht vorbehandeltem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom das PFS (progression free survival) und das OS (overall survival) im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Ipilimumab-Monotherapie.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, parallele, doppelblinde Studie der Phase 3</p> <p>Randomisierung in drei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach dem PD-L1 Status [positiv ($\geq 5\%$) vs. negativ ($< 5\%$)/nicht quantifizierbar), BRAF Status (BRAF+ vs. BRAF wt), und der Metastasierung (M0/M1a/M1b vs. M1c): Nivolumab (Arm A) oder Nivolumab plus Ipilimumab (Arm B) oder Ipilimumab (Arm C)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>PFS als co-primärer Endpunkt mit Amendment 06 vom 27.06.2014 ergänzt.</p> <p>Mit Amendment 04 vom 20.08.2013 wurde die Empfehlung einer optionalen Tumorbiopsie im Falle der Weiterbehandlung trotz Progression aufgenommen, um relevante Biomarker einschließlich BRAF Status und potentielle Resistenzmechanismen untersuchen zu können. Zusätzlich wurde u.a. die palliative Radiotherapie und Chirurgie zugelassen.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ECOG-Status 0 oder 1 • nicht vorbehandeltes, histologisch bestätigtes nicht resezierbares Melanom Stadium III oder Stadium IV nach AJCC-Staging-System; eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante Melanomtherapie war erlaubt, sofern sie mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung beendet und alle damit verbundenen unerwünschten Ereignisse entweder zum Ausgangszustand zurückgegangen waren oder sich stabilisiert hatten • anhand von RECIST 1.1 messbare Erkrankung • Vorliegen einer Tumorgewebeprobe eines nicht resezierbaren oder metastasierten Krankheitsortes für Biomarker-Analysen; Klassifizierung in PD-L1 positiv ($\geq 5\%$ der Tumorzellmembranfärbung) oder negativ ($< 5\%$ der Tumorzellmembranfärbung)/nicht quantifizierbar • bekannter BRAF-V600-Mutationsstatus oder Einwilligung in BRAF-V600-Mutationsstatus-Test <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Hirnmetastasen oder Leptomeningealmetastasen • Okulares Melanom • Aktive Autoimmunerkrankungen • weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte und bestimmter Begleitmedikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in USA, Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Irland, Israel, Italien, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Polen, Spanien, Schweden, Schweiz, United Kingdom
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Nivolumab (Arm A):</u> Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen plus Ipilimumab-Placebo in Woche 1 und 4 sowie Nivolumab-Placebo in Woche 4 von Zyklus 1 und 2</p> <p><u>Nivolumab plus Ipilimumab (Arm B):</u> Nivolumab 1 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen plus Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen, danach Nivolumab</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen sowie Nivolumab-Placebo in Woche 3 und 5 von Zyklus 1 und 2</p> <p><u>Ipilimumab (Arm C):</u></p> <p>Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen sowie Nivolumab-Placebo in Woche 1, 3, 4, 5 von Zyklus 1 und 2 und danach alle 2 Wochen</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (Nivolumab-Monotherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie und Nivolumab-Placebo vs. Ipilimumab-Placebo) • PFS (Nivolumab-Monotherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie und Nivolumab-Placebo vs. Ipilimumab-Placebo) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (Nivolumab-Monotherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie und Nivolumab-Placebo vs. Ipilimumab-Placebo) • OS, PFS, ORR (Nivolumab-Placebo vs. Ipilimumab-Placebo) • PD-L1-Expression • gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR • TTOR • Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) • Immunogenität von Nivolumab und Nivolumab-Placebo • Pharmakokinetik, Interaktionen zwischen Nivolumab und Ipilimumab sowie expositionsabhängige Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte • Biomarker • Effekte genetischer Variationen • Generische Lebensqualität mittels EuroQoL EQ-5D sowie WPAI:GH

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderungen des EuroQoL EQ-5D während Behandlung und Follow-up <p>OS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod. Sofern der Tod nicht dokumentiert ist, wird das letzte Datum eingesetzt, zu dem bekannt ist, dass der Patient lebte.</p> <p>Während der Behandlungsphase wird OS kontinuierlich verfolgt und nach Absetzen der Studienmedikation alle 3 Monate persönlich oder per Telefonkontakt.</p> <p>PFS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und erstem Datum dokumentierter Progression oder Tod, je nachdem was früher auftritt.</p> <p>Tumorassessments nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST v1.1) mittels CT oder MRT begannen 12 Wochen nach Randomisierung und wurden während des ersten Jahres alle 6 Wochen durchgeführt, danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Absetzen der Therapie, je nachdem was später auftrat.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	PFS als co-primärer Endpunkt mit Amendment 06 vom 27.06.2014 ergänzt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Etwa 915 Patienten sind zur Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 in die drei Studienarme vorgesehen. Diese Fallzahl ergibt sich aus der Festlegung der alpha-Level für die co-primären Endpunkte von 0,01 für PFS und 0,04 für OS.</p> <p>Die formalen Analysen von PFS und OS sind zeitversetzt geplant.</p> <p>Für jeden Vergleich des PFS ergibt sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 9 Monaten eine Power von etwa 83 %, ein HR von 0,71 bei einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,005 zu entdecken. Diese Berechnung beruht auf der Annahme von medianem PFS von 2,8 bzw. 3,1 Monaten, 6-Monats-PFS-Raten von 21,6 % bzw. 36,9 % und 12-Monats-PFS-Raten von 12,8 % bzw. 26,9 % im Kontrollarm bzw. in den experimentellen Armen. Die Schätzung in den statistischen Modellen basiert für den Kontrollarm auf den Daten der Studie MDX010-20 (266 Ereignisse) und für die experimentellen Arme der Studie CA209038 (223 Ereignisse pro Gruppe).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Für jeden Vergleich des OS ergibt sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 28 Monaten eine Power von etwa 99 %, ein HR von 0,65 bei einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,02 zu entdecken. Diese Berechnung beruht auf der Annahme von medianem OS von 10,2 bzw. 17,2 Monaten, 12-Monats-OS-Raten von 43,9 % bzw. 62,1 % und 24-Monats-OS-Raten von 24,4 % bzw. 39,6 % im Kontrollarm bzw. in den experimentellen Armen. Die Schätzung in den statistischen Modellen basiert für den Kontrollarm auf den Daten der Studie MDX010-20 (240 Ereignisse) und für die experimentellen Arme der Studie CA209003 (202 Ereignisse pro Gruppe).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die PFS-Analyse ist hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten 9 Monate lang im Follow-up beobachtet wurden, wobei das Minimum bei 6 Monaten liegt. Die OS-Analyse ist hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten 28 Monate lang im Follow-up beobachtet wurden, wobei das Minimum bei 22 Monaten liegt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS-System
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung in die drei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach dem PD-L1 Status [positiv ($\geq 5\%$) vs. negativ ($< 5\%$)/nicht quantifizierbar], BRAF Status (BRAF+ vs. BRAF wt), und der Metastasierung (M0/M1a/M1b vs. M1c). Blockrandomisierung innerhalb jedes Stratums mittels IVRS
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nach Feststellung der Eignung für die Studie und Einwilligungserklärung erhielten die Patienten eine „subject number“ durch ein interactive voice response system (IVRS). Sofern alle Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden die Patienten durch das IVRS stratifiziert randomisiert. Aufgrund medizinischer Notwendigkeit oder Schwangerschaft erforderliche Entblindung wurde in einem kumulativen Report dokumentiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	Zuteilung der „subject number“ und Randomisierung mittels IVRS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Patienten waren verblindet. Bei Progress und Absetzen der Studienmedikation wurde der Patient durch IVRS entblindet.</p> <p>b) Prüferärzte und Studienpersonal waren verblindet. Bei Progress und Absetzen der Studienmedikation wurden die Prüferärzte durch IVRS entblindet.</p> <p>c) Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u.a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse verblindet.</p> <p>In jedem Studienzentrum gab es einen nicht-verblindeten Pharmazeuten zur Beaufsichtigung der Medikamentenbereitstellung und der nicht-verblindeten Studiendokumentation</p> <p>Bestimmte Bioanalytiker von BMS waren unverblindet, um unnötige bioanalytische Probenuntersuchungen zu minimieren.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nivolumab-Placebo und Ipilimumab-Placebo wurden in derselben Art und Weise angewendet wie Nivolumab und Ipilimumab.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die formalen Analysen von PFS und OS werden zeitversetzt durchgeführt.</p> <p>Die PFS-Analyse ist hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten 9 Monate lang im Follow-up beobachtet wurden, wobei das Minimum bei 6 Monaten liegt.</p> <p>Die OS-Analyse ist hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten 28 Monate lang im Follow-up beobachtet wurden, wobei das Minimum bei 22 Monaten liegt.</p> <p>Für jeden Vergleich des PFS ergibt sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 9 Monaten eine Power von etwa 83 %, ein HR von 0,71 bei einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,005 zu entdecken. Diese Berechnung beruht auf der Annahme von medianem PFS von 2,8 bzw. 3,1 Monaten, 6-Monats-PFS-Raten von 21,6 % bzw. 36,9 % und 12-Monats-PFS-Raten von 12,8 % bzw. 26,9 % im Kontrollarm bzw. in den experimentellen Armen. Die Schätzung in den statistischen Modellen basiert für den Kontrollarm auf den Daten der Studie MDX010-20 (266</p>

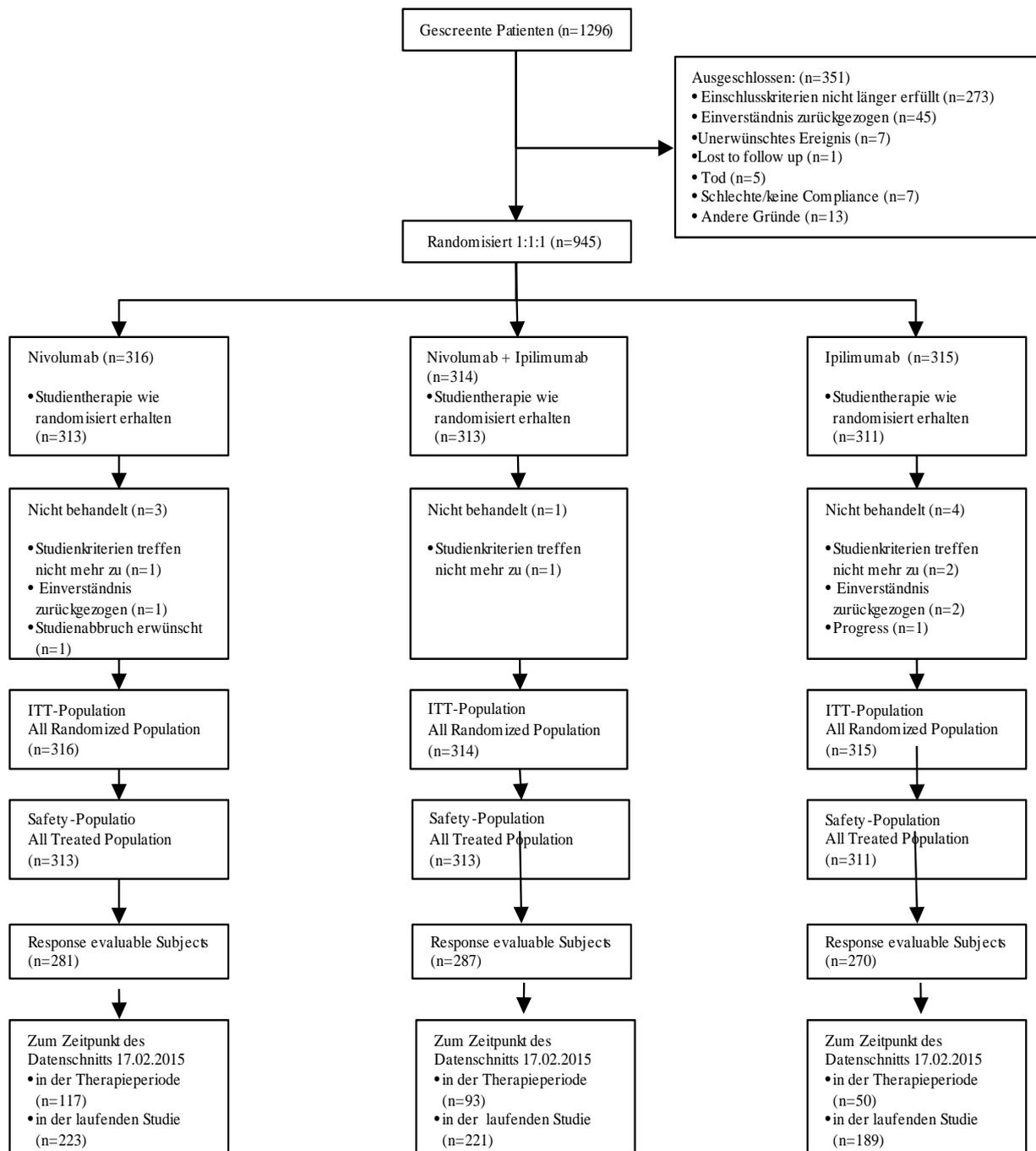
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ereignisse) und für die experimentellen Arme der Studie CA209038 (223 Ereignisse pro Gruppe).</p> <p>Für jeden Vergleich des OS ergibt sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 28 Monaten eine Power von etwa 99 %, ein HR von 0,65 bei einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,02 zu entdecken. Diese Berechnung beruht auf der Annahme von medianem OS von 10,2 bzw. 17,2 Monaten, 12-Monats-OS-Raten von 43,9 % bzw. 62,1 % und 24-Monats-OS-Raten von 24,4 % bzw. 39,6 % im Kontrollarm bzw. in den experimentellen Armen. Die Schätzung in den statistischen Modellen basiert für den Kontrollarm auf den Daten der Studie MDX010-20 (240 Ereignisse) und für die experimentellen Arme der Studie CA209003 (202 Ereignisse pro Gruppe).</p> <p>Bei diskreten Variablen werden die Anzahl und der Anteil der Patienten in jeder Kategorie je nach Behandlungsarm gruppiert und summiert. Für kontinuierliche Variable werden jeweils Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum je nach Behandlungsarm bestimmt.</p> <p>Die Time-to-event-Endpunkte (OS, PFS, TTOR, DOR) wurden nach Kaplan-Meier geschätzt. Der Median und sein 95%-Konfidenzintervall wurden möglichst nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet, unter Einsatz der log-log-Transformation für das Konfidenzintervall.</p> <p>Raten zu festen Zeitpunkten (z.B. OS 12 Monate) leiten sich aus der Kaplan-Meier-Schätzung mit den korrespondierenden log-log-transformierten Konfidenzintervallen ab.</p> <p>Konfidenzintervalle von binomialen Verhältnissen wurden nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>Die Primäranalyse des PFS wird als 2-seitiger log-rank-Test stratifiziert nach PD-L1 Status, Metastasierungs-Stadium und BRAF Status im Vergleich der beiden experimentellen Arme jeweils mit der Kontrollgruppe durchgeführt. Die HR mit 2-seitigem 99,5%-Konfidenzintervall werden mittels Cox-Modellierung mit der Behandlungsgruppe als einziger Kovariate, stratifiziert nach den genannten Faktoren, errechnet. Deskriptiv wird zusätzlich das HR mit 2-seitigem 95%-Konfidenzintervall der Differenz zwischen den beiden experimentellen Armen ermittelt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Differenzen der ORR zwischen zwei Behandlungsarmen und ihre 2-seitigen Konfidenzintervalle wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode bestimmt, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren PD-L1 Status, Metastasierungs-Stadium und BRAF Status.</p> <p>Die Primäranalyse des OS wird als 2-seitiger log-rank-Test stratifiziert nach PD-L1 Status, Metastasierungs-Stadium und BRAF Status im Vergleich der beiden experimentellen Arme jeweils mit der Kontrollgruppe (aufgrund der Multiplizität unter Verwendung des Hochberg-Verfahrens) durchgeführt. Die HR mit 2-seitigem 98%-Konfidenzintervall werden mittels Cox-Modellierung mit der Behandlungsgruppe als einziger Kovariate, stratifiziert nach den genannten Faktoren, errechnet. Deskriptiv wird zusätzlich das HR mit 2-seitigem 95%-Konfidenzintervall der Differenz zwischen den beiden experimentellen Armen ermittelt.</p> <p>Zur Auswertung der PD-L1-Expression als potentiell prädictivem Biomarker für PFS und OS wurden deskriptive Analysen durchgeführt.</p> <p>Die Daten aus EORTC QLQ C-30 wurden jeweils nach Zeitpunkt und für jede Behandlungsgruppe in deskriptiver Statistik zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es sind verschiedene modifizierte PFS Sensitivitätsanalysen geplant.</p> <p>Es sind eine Reihe von Subgruppenanalysen des PFS geplant.</p> <p>Hinsichtlich OS sind Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen und multivariate Analysen geplant.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) mit Datenschnitt 17.02.2015: Total n = 945 Nivolumab n = 316 Nivolumab plus Ipilimumab n = 314 Ipilimumab n = 315</p> <p>b) mit Datenschnitt 17.02.2015: Total n = 937 Nivolumab n = 313 Nivolumab plus Ipilimumab n = 313 Ipilimumab n = 311</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		c) mit Datenschnitt 17.02.2015: Total n = 945 Nivolumab n = 316 Nivolumab plus Ipilimumab n = 314 Ipilimumab n = 315
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten in der Therapieperiode zum Zeitpunkt des Datenschnitts 17.02.2015: Nivolumab n = 117 Nivolumab plus Ipilimumab n = 93 Ipilimumab n = 50 Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 17.02.2015: Nivolumab n = 196 Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • Progress = 154 • Toxizität n = 27 • UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 5 • Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 5 • Tod = 1 • Maximaler klinischer Nutzen n = 2 • schlechte/keine Compliance n = 1 • Lost to Follow up n = 1 Nivolumab plus Ipilimumab n = 220 Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • Progress = 69 • Toxizität n = 120 • UE ohne Bezug zur Studienmedikation n = 12 • Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 5 • Tod = 4 • Maximaler klinischer Nutzen n = 2 • schlechte/keine Compliance n = 1 • Einverständnis zurückgezogen n = 3 • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1 • andere Gründe n = 3 Ipilimumab n = 261 Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • Progress = 202 • Toxizität n = 47 • UE ohne Bezug zur Studienmedikation n = 4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 4 • Tod = 1 • schlechte/keine Compliance n n = 1 • andere Gründe n = 2 Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts 17.02.2015: Nivolumab n = 223 Nivolumab plus Ipilimumab n = 221 Ipilimumab n = 189 Todesfälle bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 17.02.2015: Nivolumab n = 85 Nivolumab plus Ipilimumab n = 86 Ipilimumab n = 114 Studienabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 17.02.2015: Nivolumab n = 5 Nivolumab plus Ipilimumab n = 6 Ipilimumab n = 8
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Studie 05/2013, Beginn der Studienaufnahme der Patienten 11. Juni 2013, Ende der Studienaufnahme der Patienten 03/2014 für Datenschnitt 17.02.2015, Nachbeobachtung bis voraussichtlich 09/2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
AJCC = American Joint Committee on Cancer; AUC = Area under the curve; BRAF+ = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); BMS = Bristol-Myers Squibb; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; DMC = Data Monitoring Committee; DOR = Dauer von objektivem Ansprechen (duration of objective response); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EP = Endpunkt; EuroQoL EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IRRC = Independent Radiology Review Committee; i.v. = intravenös; IVRS = interactive voice response system; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; LDH = Laktatdehydrogenase; ORR = objektive Ansprechrate (objective response rate); OS = Gesamtüberleben (overall survival); PD-L1 = Programmed death-ligand 1; PFS = progressionsfreies Überleben (progression-free survival); qm = Quadratmeter; RCT = randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTOR = Zeit bis zum Eintreten von objektivem Ansprechen (time to objective response); ULN = oberer Normalwert (upper limit of normal); 2*ULN = Doppelte des oberen Normalwertes; WPAI:GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Flow-Chart für Studie CA209-067

Tabelle 4-234 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-037

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel war die Bestimmung der ORR bei einer Behandlung mit Nivolumab und der Vergleich des OS mit einer Behandlung mit Investigator's Choice bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom und Progress während oder nach Anti-CTLA-4-(Ipilimumab)-Therapie bei BRAFwt sowie während oder nach Anti-CTLA-4-(Ipilimumab)- und BRAF-Inhibitor-Therapie bei BRAF+</p> <p>Hypothese:</p> <p>Die Behandlung mit Nivolumab bewirkt eine aussagefähige klinische Aktivität gemessen als ORR und/oder erhöht das OS im Vergleich zur Behandlung mit Investigator's Choice bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom und Progress während oder nach Anti-CTLA-4-(Ipilimumab)-Therapie bei BRAFwt sowie während oder nach Anti-CTLA-4-(Ipilimumab)- und BRAF-Inhibitor-Therapie bei BRAF+</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Offene, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase 3.</p> <p>Randomisierung im Verhältnis 2:1 in die parallelen Behandlungsgruppen Nivolumab und Investigator's Choice mit Stratifizierung nach PD-L1 Status mit bestätigtem immunohistochemischem Nachweis ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$/nicht quantifizierbar), BRAF Status (Wildtyp vs. positiv) und vorangegangenem Anti-CTLA-4-Ansprechen (vorheriger klinischer Nutzen [vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung] vs. kein vorheriger klinischer Nutzen [progrediente Erkrankung]).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der erlaubten Anzahl von vorangegangenen Therapien • Update des Studiendesigns, um eine ausreichende statistische Power für den Vergleich des co-primären Endpunktes ORR zu einem früheren Zeitpunkt bei Beibehaltung der statistischen Power für den anderen co-primären Endpunkt OS zu erhalten. Durchführung der formalen Analysen von ORR und OS zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verschiedenen Zeitpunkten. ORR wird als erstes analysiert, gefolgt von der Interims- und finalen Analyse des OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifizierung des co-primären Endpunktes für eine nicht-vergleichende Berechnung des ORR im Nivolumab-Arm; 4,9 %iges Signifikanzniveau für den co-primären Endpunkt OS
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre • Histologisch bestätigtes Melanom Stadium III (nicht resezierbar) oder Stadium IV (metastasiert) • vorhandene Klassifizierung in PD-L1 positiv (≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbung) oder negativ (< 5 % der Tumorzellmembranfärbung)/nicht quantifizierbar • Progress während oder nach mind. einer anti-CTLA-4-(Ipilimumab)-Therapie bei Patienten mit BRAFwt bzw. Progress während oder nach mind. einer anti-CTLA-4-(Ipilimumab)-Therapie plus einer BRAF-Inhibitor-Therapie bei Patienten mit BRAF+ • Abschluss vorheriger Chemotherapie oder Immuntherapie (inkl. adjuvant und neoadjuvant) vor mind. 4 Wochen und Rückgang oder Stabilisierung aller unerwünschten Ereignisse • Abschluss vorheriger anti-CTLA-4-haltiger Therapie vor mind. 6 Wochen • Abschluss vorheriger Radiotherapie vor mind. 2 Wochen • Krankheitsbefund nach RECIST v1.1 auf Grundlage eines CT oder MRT • ECOG Performance Status 0 oder 1 • bestimmte Laborwertkriterien <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit aktiven Hirnmetastasen oder Leptomeningealmetastasen, es sei denn, die Hirnmetastasen wurden behandelt und schritten in den letzten mind. 8 Wochen nicht voran (MRT/CT) und benötigten in den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>letzten mind. 2 Wochen keine immunsuppressiven Dosen systemischer Kortikoide</p> <ul style="list-style-type: none"> • okulares Melanom • unklarer BRAF Status • aktive Autoimmunerkrankungen <p>Weitere festgelegte Kriterien zu Vorgeschichte, Begleittherapien und bestimmten vorangegangenen Therapien</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 90 Studienzentren in Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande, Österreich, Spanien, Schweiz, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Nivolumab:</u> Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen</p> <p><u>Investigator´s Choice:</u> Dacarbazin 1000 mg/qm KOF i.v. alle 3 Wochen oder Kombination von Paclitaxel 175 mg/qm KOF i.v. alle 3 Wochen plus Carboplatin mit Ziel-AUC 6 i.v. alle 3 Wochen</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR in der Nivolumab-Gruppe als nicht-vergleichende Berechnung hinsichtlich der ersten 120 mit Nivolumab behandelten Patienten mit mindestens 6 Monaten Follow-up • Vergleich des OS aller randomisierten Patienten zwischen den Gruppen Nivolumab und Investigator´s Choice <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im Vergleich der Gruppen Nivolumab und Investigator´s Choice • PD-L1 als prädiktiver Biomarker für ORR und OS • gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 <p>Exploratorische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit von Nivolumab und Investigator´s

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Choice (unerwünschte Ereignisse)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunogenität von Nivolumab • Pharmakokinetik sowie expositionsabhängige Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte • Biomarker • Effekte genetischer Variationen • Generische Lebensqualität mittels EuroQoL EQ-5D sowie WPAI:GH • Änderungen des EuroQoL EQ-5D während Behandlung und Follow-up <p>ORR und OS sind co-primäre Endpunkte. Das Ansprechen wird beginnend 9 Wochen nach Randomisierung und dann während des ersten Jahres alle 6 Wochen (± 1 Woche) sowie danach alle 12 Wochen (± 1 Woche) per CT oder MRT bis zur Progression oder dem Absetzen der Studienmedikation untersucht, je nachdem was später eintritt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Modifizierung des co-primären Endpunktes für eine nicht-vergleichende Berechnung des ORR im Nivolumab-Arm
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Etwa 390 Patienten waren im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsgruppen zu randomisieren. In der berechneten Fallzahl sind die co-primären Endpunkte berücksichtigt, sodass sich für ORR (per IRRC) ein alpha von 0,1 % und für OS ein alpha von 4,9 % ergibt. Die formalen Analysen von ORR und OS sind zeitversetzt geplant, zuerst ORR und die Interims- und finale Analyse von OS später folgend.</p> <p>Der formale Vergleich des OS wird auf Grundlage aller randomisierter Patienten durchgeführt. Dabei sind mindestens 260 Todesfälle erforderlich, um mit einer etwa 90%igen Power ein Hazard Ratio (HR) von 0,65 mit einem 2-seitigem Typ-1-Fehler von 4,9% aufzudecken, unter der Annahme eines medianen OS von 8 versus 12,3 Monaten (4,3 Monate Differenz) für Investigator´s Choice bzw. Nivolumab.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine formale Interims-Analyse wird nach mind. 169 Todesfällen (65% der Gesamttereignisse) durchgeführt. Die Abbruchgrenzen für die Interims-Analyse und die finale Analyse basieren auf der exakten Zahl der Todesfälle nach der Lan-DeMets-alpha-Spending-Funktion mit O'Brien-Fleming-Grenzen. Wenn die Interims-Analyse des OS nach genau 169 Todesfällen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt wird, kann die Studie aufgrund des Wirksamkeitsnachweises abgebrochen werden, sofern der p-Wert kleiner 0,0105 ist. Das nominale Signifikanzniveau für das finale OS nach 260 Ereignissen liegt bei 0,0457.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 2:1 in die parallelen Behandlungsgruppen Nivolumab und Investigator's Choice mit Stratifizierung nach PD-L1 Status mit bestätigtem immunohistochemischem Nachweis [positiv ($\geq 5\%$ der Tumorzellmembranfärbung) vs. negativ ($< 5\%$ der Tumorzellmembranfärbung)/nicht quantifizierbar], BRAF Status (Wildtyp vs. positiv) und vorangegangenem anti-CTLA-4-Ansprechen (vorheriger klinischer Nutzen [vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung] vs. kein vorheriger klinischer Nutzen [progrediente Erkrankung]).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung und Zuteilung per Interactive voice response system (IVRS)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung und Zuteilung per Interactive voice response system (IVRS)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) Feststellung von Tumor-Ansprechen und Progression durch ein Independent Radiology Review Committee (IRRC), Studienzentren waren bezüglich der vom Zentrallabor festgestellten PD-L1-Ergebnisse verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Primäranalyse der ORR in der Nivolumab-Gruppe wurde durchgeführt, als die ersten 120 mit Nivolumab behandelten Patienten mind. 6 Monate im Follow-up beobachtet worden waren. Die formale

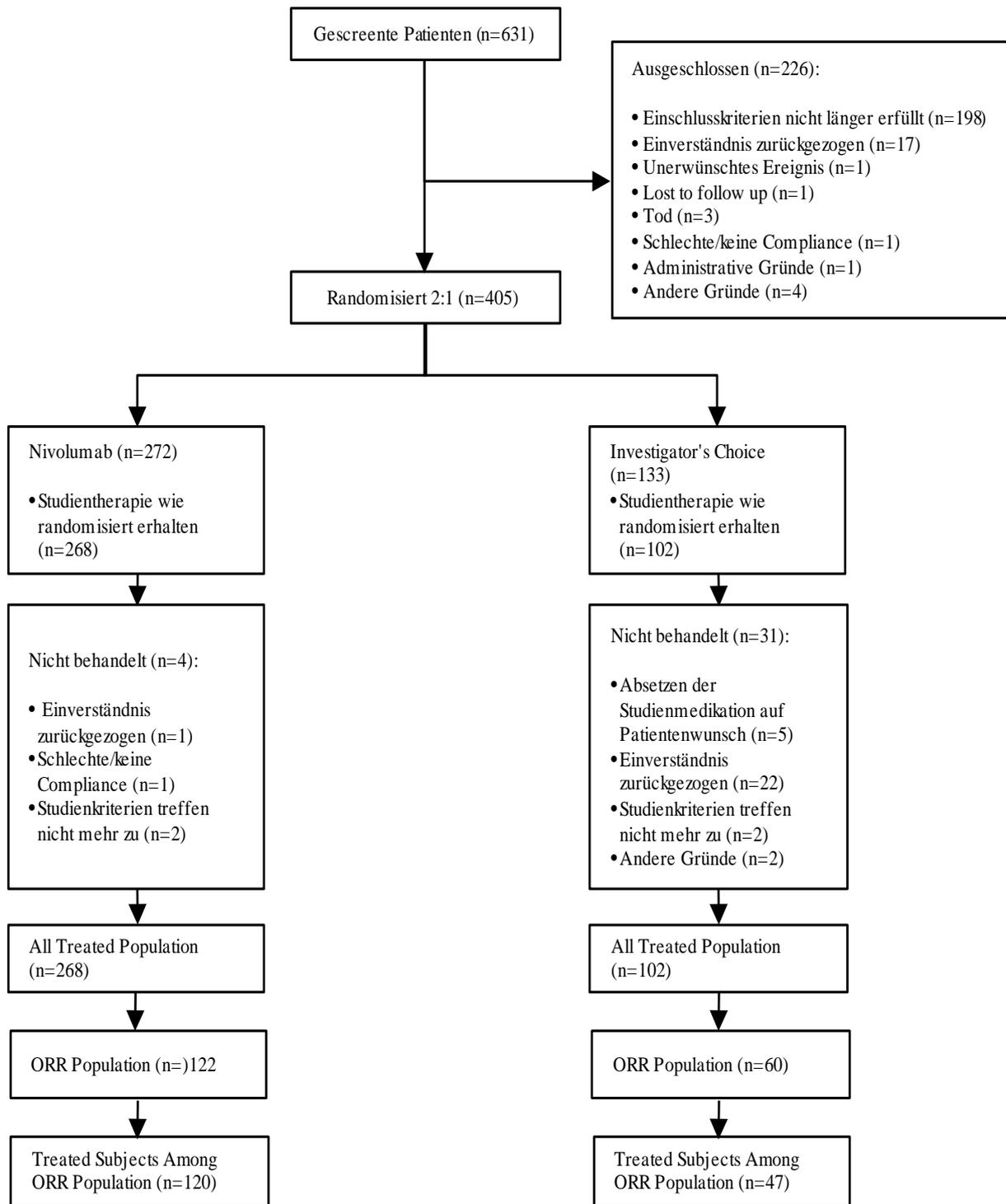
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse war auf diese Patienten beschränkt.</p> <p>Die maximale Breite des exakten 2-seitigen 95%-Konfidenzintervalls liegt bei 17,1%, wenn ORR im Bereich von 5% bis 30% erwartet wird.</p> <p>Die Time-to-event-Endpunkte (OS, PFS, TTOR, DOR) wurden nach Kaplan-Meier geschätzt. Der Median und sein 95%-Konfidenzintervall wurden möglichst nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet, unter Einsatz der log-log-Transformation für das Konfidenzintervall.</p> <p>Raten zu festen Zeitpunkten (z.B. PFS 6 Monate) leiten sich aus der Kaplan-Meier-Schätzung mit den korrespondierenden log-log-transformierten Konfidenzintervallen ab.</p> <p>Konfidenzintervalle zu binomialen Verhältnissen wurden nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>Die Differenzen der Raten zwischen zwei Behandlungsarme und ihre 2-seitigen Konfidenzintervalle wurden mittels Newcombe-Annäherung bestimmt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen Wirksamkeitsendpunkte für ORR:</u></p> <p>IRRC-basierte nicht gewichtete Differenz ORR mit 95 %-KI nach Newcomb für folgende Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BRAF Status (wt vs. positiv) • PD-L1 Status ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$) • Vorheriger anti-CTLA-4-Nutzen • Metastasierungs-Stadium zu Studienbeginn (M0/M1a/M1b und M1c) • Alter (< 65, ≥ 65, ≥ 65 to < 75 und ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (männlich und weiblich) • Rasse (weiß, schwarz, asiatisch und andere) • Region (West-Europa + Kanada + Rest der Welt vs. USA) • ECOG Performance Status zu Studienbeginn (0 und 1) • Gehirnetastasen in der Krankengeschichte (ja/nein) • Raucherstatus (ja/nein) • LDH zu Studienbeginn (\leqULN, $>$ULN) • LDH zu Studienbeginn (≤ 2*ULN, > 2*ULN)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • AJCC Stadium (III und IV) <p><u>Subgruppenanalysen Wirksamkeitsendpunkt OS und PFS:</u></p> <p>Die Konsistenz des Behandlungseffektes wird mittels des nicht stratifizierten HR mit 95 %-KI von OS und PFS für dieselben Variablen wie in den ORR-Subgruppenanalysen geprüft. Das nicht stratifizierte HR mit 95 %-KI von OS und PFS wird zusätzlich getrennt im Vergleich zwischen Nivolumab und den beiden Behandlungsgruppen der verschiedenen Investigator's Choice Regime (Nivolumab vs. Dacarbazin und Nivolumab vs. Paclitaxel/Carboplatin) bestimmt. Wenn eine Subgruppenkategorie weniger als 10 Patienten pro Subgruppe aufwies, wurde HR nicht berechnet</p> <p><u>Multivariate Analyse Wirksamkeitsendpunkt OS:</u></p> <p>Eine Cox-Modellierung wurde mit multivariater Stratifizierung nach dem BRAF Status, dem vorherigen CTLA-4-Nutzen und dem PD-L1 Status (positiv und negativ/nicht quantifizierbar) durchgeführt, um den Behandlungseffekt auf OS nach folgenden potentiellen Prognosefaktoren zu adjustieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alterskategorie (<65, ≥65) • Geschlecht (männlich und weiblich) • ECOG Performance Status zu Studienbeginn (0 und 1) • Gehirnetastasen in der Krankengeschichte (ja, nein) • LDH zu Studienbeginn (≤ULN, >ULN) <p><u>Subgruppenanalysen Sicherheitsendpunkt UE:</u></p> <p>Der Einfluss auf UE (unabhängig von der Kausalität) wurde für folgende Faktoren untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≥65 vs. <65) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Rasse (weiß, schwarz, asiatisch) • Region (West-Europa + Kanada + Rest der Welt vs. USA) <p>Daten des erweiterten Follow-up wurden in zusätzlichen Subgruppenanalysen sowohl für jegliche UE als auch für arzneimittelbezogene UE eingestuft nach höchstem CTC-Grad</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(jeglicher Grad, Grad 3-4, Grad 5) für folgende Subgruppen analysiert: <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Rasse • Alterskategorie (<65 vs. 65-<75 vs. ≥75 vs. ≥65) • Region Sensitivitätsanalysen wurden für ORR, OS und PFS in diversen Modifikationen geplant bzw. durchgeführt..
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ol style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	a) Total n = 405 Nivolumab n = 272 Investigator´s Choice n = 133 b) Total n = 370 Nivolumab n = 268 Investigator´s Choice n = 102 c) <u>ORR-Population</u> Total n = 182 Nivolumab n = 122 Investigator´s Choice n = 60 <u>Behandelte Patienten der ORR-Population</u> Total n = 167 Nivolumab n = 120 Investigator´s Choice n = 47
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Nivolumab:</u> Randomisiert n = 272 Behandelt n = 268 Nicht behandelt n = 4 Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • Einverständnis zurückgezogen n = 1 • schlechte/keine Compliance n = 1 • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 2 <u>Investigator´s Choice:</u> Randomisiert n = 133 Behandelt n = 102 Nicht behandelt n = 31

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • Absetzen der Studienmedikation auf Patientenwunsch n = 5 • Einverständnis zurückgezogen n = 22 • schlechte/keine Compliance n = 1 • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 2 • andere Gründe (nicht näher spezifiziert) n = 2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten: 21.12.2012 Datenbankschluss für präspezifizierte Interims-Analyse zur ORR: 30.04.2014 (für IRRC-Daten: 20.05.2014). Interimsreport vom 18.07.2014 Datenbankschluss für präspezifizierte Interims-Analyse zum OS: 12.11.2014. Interim ad hoc Report vom 05.02.2015 Gemäß Empfehlung des Data Monitoring Committee läuft die Studie unverändert weiter
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, da noch laufende Studie
a: nach CONSORT 2010.		
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; AUC = Area under the curve; BRAF+ = BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt = BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp); BMS = Bristol-Myers Squibb; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; DMC = Data Monitoring Committee; DOR = Dauer von objektivem Ansprechen (duration of objective response); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EP = Endpunkt; EuroQoL EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IRRC = Independent Radiology Review Committee; i.v. = intravenös; IVRS = interactive voice response system; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; LDH = Laktatdehydrogenase; ORR = objektive Ansprechrage (objective response rate); OS = Gesamtüberleben (overall survival); PD-L1 = Programmed death-ligand 1; PFS = progressionsfreies Überleben (progression-free survival); qm = Quadratmeter; RCT = randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTOR = Zeit bis zum Eintreten von objektivem Ansprechen (time to objective response); ULN = oberer Normalwert (upper limit of normal); 2*ULN = Doppelte des oberen Normalwertes; WPAI:GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health</p>		

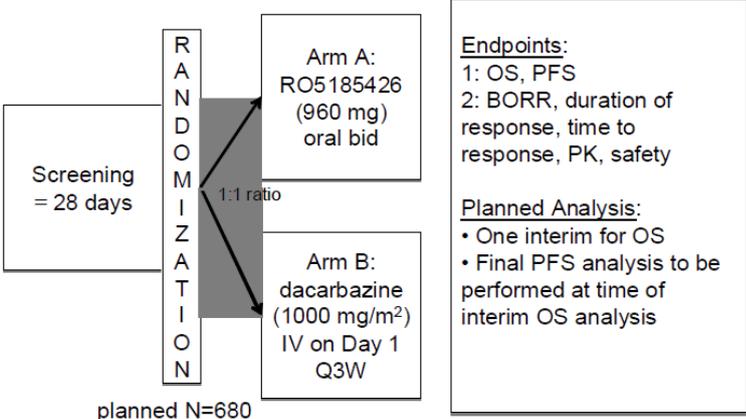
Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Flow-Chart für Studie CA209-037

Tabelle 4-235 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BRIM3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Ko-primäre Endpunkte:</u> Bewertung der Wirksamkeit von Vemurafenib als Monotherapie im Vergleich zu Dacarbazin anhand von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben bei nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600 Mutation positivem metastasiertem Melanom (nicht-resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Weitergehende Bewertung der Wirksamkeit von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin basierend auf der Remissionsrate (BORR), Zeit bis zur Progression und Ansprechdauer - Bewertung des Verträglichkeits- und Sicherheitsprofils von Vemurafenib auf Basis der National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (Version 4.0) - Weiterführende Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils (PK) von Vemurafenib - Validierung des cobas® 4800 BRAF-V600 Mutations Tests als begleitendes diagnostisches Testverfahren zur Identifizierung von BRAF-V600 Mutationen in der DNA, die aus Formalin-fixierten, in Paraffin- eingebetteten Tumorproben extrahiert wurden <p><u>Exploratorische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Lebensqualität (QoL) der Behandlungsgruppen mittels des Fragebogens FACT-M (Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma) (Version 4), einer Schmerzskala (visuelle Analogskala, VAS) und des Fragebogens Physical symptom-improvement outcomes - Beurteilung des Ansprechens von Melanomen, welche bestimmte Nicht-V600E Mutationen (z.B. V600K und V600D) in Kodon 600 des BRAF Gens tragen auf Vemurafenib - Untersuchung weiterer möglicherweise relevanter Biomarker: - Um das weitere Ansprechen auf Vemurafenib zu prognostizieren - Um die primäre oder erworbene Resistenz gegenüber Vemurafenib aufzuklären - Um die pharmakodynamischen Effekte von Vemurafenib zu zeigen - Um die Erkrankung zu beobachten - Beurteilung der molekularen Charakteristika von Plattenepithelkarzinomen (squamous cell carcinomas, SCCs), die eventuell bei Patienten beobachtet werden, die mit Vemurafenib behandelt wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin in zuvor unbehandelten Patienten mit histologisch gesichertem BRAF-V600 Mutation positivem metastasiertem Melanom (nicht-resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV)</p> <p>Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in den Behandlungsarm A: Vemurafenib oral, zweimal täglich (bid), jeweils in der Dosierung von 960 mg oder - in den Kontrollarm B: Dacarbazin intravenös 1000 mg/m² an Tag 1 alle drei Wochen (3 Wochen Zyklus). <p>Figure 1 Study Design and Endpoint Summary</p>  <p>Es wurde mit dem Einschluss von 680 Patienten in die Studie geplant. Zwischen dem 4. Januar 2010 und 16. Dezember 2010 wurden insgesamt 675 Patienten randomisiert in die Studie aufgenommen: 337 Patienten in den Vemurafenibarm und 338 Patienten im Dacarbazinarm.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment B wurde am 08. Juni 2010 umgesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wurde klargestellt, dass bestimmte Daten zur medizinischen Vorgeschichte bei allen gescreenten Patienten entfernt werden (d.h., bei BRAF-negativen Patienten blieb nur der letzte verfügbare LDH-Wert erhalten) - Die Information bzgl. der BRAF-Analyse mittels cobas® 4800 BRAF-V600 und die Durchführung der Analyse wurden klargestellt (insbesondere die Beschaffenheit der Formalinfixierten, in Paraffin- eingebetteten Tumorproben zur Bestimmung der BRAF Mutation wurden näher spezifiziert) - Es wurde ergänzt, dass die BRAF-Mutationsanalyse durchgeführt wird, nachdem die Einwilligungserklärung unterschrieben wurde aber vor allen anderen Screeningmaßnahmen, und dass alle folgenden <ul style="list-style-type: none"> • Screeningmaßnahmen nur dann durchgeführt werden, wenn das Ergebnis des cobas® Tests positiv ist. - Der zeitliche Verlauf der klinischen Untersuchungen und Abläufe wurde klargestellt und dem neuen Untersuchungsplan angepasst.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Bei Patienten, bei denen ein CT-Scan kontraindiziert war, wurde klargestellt, dass sie mittels Magnetresonanz-Verfahren untersucht werden können, um sie hinsichtlich nicht-kutaner Plattenepithelkarzinome zu überwachen. - Um den Gebrauch der Visuellen Analog-Skala (VAS) zu vereinfachen, wurde die Gebrauchsanweisung so geändert, dass Patienten ganze Zahlen einkreisen konnten, statt auf einer Linie das Ausmaß ihres Schmerzes zu markieren. - Es wurden Ergänzungen bzgl. der akzeptablen Dauer der Verzögerung/Unterbrechung der Vemurafenib-Gabe vorgenommen, um klarzustellen, wann Verzögerungen/Unterbrechungen in Abhängigkeit des Schweregrades der unerwünschten Ereignisse auftreten. - Ein Abschnitt über die Beurteilung der Compliance bzgl. Dacarbazin wurde ergänzt. - Es wurde klargestellt, dass alle Fälle von Plattenzellkarzinom als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet werden müssen. <p>Amendment C, umgesetzt am 01. November 2011 (vor der Interimanalyse des Gesamtüberlebens):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der geschätzte Behandlungseffekt von Vemurafenib, gemessen an der Hazard Ratio für Tod, wurde von 0,75 nach 0,65 geändert (basierend auf einer Änderung des geschätzten medianen Gesamtüberlebens im Vemurafenibarm von 10,67 nach 12,3 Monate); Grund waren die vorläufigen Ergebnisse von Phase I- und Phase II-Studien, die darauf hindeuteten, dass das mediane Überleben der Vemurafenibpatienten länger als geplant sein würde; zusammen mit einer Änderung des Typ 1-Fehlers (siehe Punkt 4 unten) ergab dies eine Verminderung der Zahl der Todesfälle, die für die finale Analyse notwendig war (196 statt 468 Todesfälle; es sei angemerkt, dass die geplante Power [80%] zum Nachweis eines Behandlungseffekts noch geändert wurde). - Die Anzahl der Interimanalysen für OS wurde von zwei (bei 50% und 75%) nach eins (bei 50%) und die Methode zur Bestimmung der Wirksamkeitsgrenzen von O'Brien nach Pocock geändert. - Progressionsfreies Überleben wurde als co-primärer Endpunkt und als Teil der primären Studienziele ergänzt, da PFS bei Patienten mit metastasiertem Melanom einen klinischen Nutzen darstellt; PFS wurde somit als co-primärer Endpunkt zu OS ergänzt, um die gesammelte Evidenz eines Behandlungseffekt von Vemurafenib zu stärken; es wurde spezifiziert, dass die finale Analyse von - PFS zum gleichen Zeitpunkt wie die Interimanalyse des OS stattfinden würde. - Die Typ 1-Fehlerrate wurde von 0,025 (zweiseitig) nach 0,05 (zweiseitig) geändert, da sie nach Ansicht des Sponsors adäquat für diese Studie war; Typ 1-Fehler für die co-primären Endpunkte waren 0,045 (zweiseitig) für OS und 0,005 (zweiseitig) für PFS, um eine Typ 1-Fehlerrate von 0,05 (zweiseitig) für die Studie aufrecht erhalten zu können. - Die Möglichkeit eines Crossovers vom Dacarbazin- in den Vemurafenibarm wurde eingeräumt, falls diese von Seiten des DSMB auf Grundlage der Interimanalyse des OS empfohlen wurde. Crossover war nur unter bestimmten Bedingungen erlaubt (siehe Protokoll).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Nach Datenbankschluss für diesen Studienbericht wurde ein weiteres Amendment umgesetzt. <p>Amendment D, umgesetzt am 16. Februar 2011:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wurde allen Patienten die Möglichkeit des Crossovers von der Dacarbazin-Gruppe zur Vemurafenib-Gruppe gegeben (einschließlich Patienten, die eine systemische Therapie in Folge einer progredienten Erkrankung erhielten, und solchen mit asymptomatischen Hirnmetastasen). Die Auswaschperiode betrug 14 Tage. Crossover von der Vemurafenib-Gruppe zur Dacarbazin-Gruppe wurde verboten. - Vorsichtsmaßnahmen zur Begleitmedikation wurden ergänzt hinsichtlich möglicher Arzneimittel-Wechselwirkungen mit allen Begleitmedikationen, die durch CYP450 1A2, 3A4 und 2C9 metabolisiert werden, solchen, die CYP3A4 inhibieren oder induzieren, und Medikationen und Ergänzungsstoffen, die sich auf QT-Intervallverlängerungen auswirken. - Stärkere Überwachung von EKGs und Elektrolyten, bevor mit der Behandlung mit Vemurafenib begonnen wird und während der Behandlung, um mögliche QTc-Verlängerungen zu behandeln. - Die Beurteilung und Untersuchung von molekularen Charakteristika verdächtiger Läsionen, zusätzlich zur Beurteilung von Plattenzellkarzinomen, wurden ergänzt.
4	Probanden / Patienten	Die Zielpopulation der Studie waren erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) beider Geschlechter mit histologisch gesichertem metastasiertem Melanom, die zuvor keine systemische Krebstherapie erhalten hatten und deren Melanom eine BRAF-V600 Mutation trug, die mit dem cobas® 4800 BRAF-V600 Mutations-Test nachgewiesen wurde.
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Die Patienten mussten alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 Jahre 2. histologisch gesichertes metastasiertes Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV) gemäß American Joint Committee on Cancer [AJCC]. Das nicht resezierbare Stadium IIIC musste von einem chirurgisch tätigen Onkologen bestätigt werden. 3. Behandlungsnaiv, z.B. keine vorherige systemische Krebstherapie für die fortgeschrittene Erkrankung (Stadium IIIC und IV). Nur eine vorherige adjuvante Immuntherapie war erlaubt. 4. Vor Beginn der Behandlung musste eine BRAF-V600 positive Mutation (identifiziert durch den Roche cobas Test) vorliegen 5. ECOG Performance Status von 0 oder 1 6. Lebenserwartung >3 Monate 7. Mit den RECIST Kriterien (Version 1.1) nachweisbare Erkrankung vor Beginn der Behandlung 8. Erholung von großen operativen Eingriffen oder erheblichen traumatischen Verletzungen mindestens 14 Tage vor Beginn der Behandlung 9. Kutane Plattenepithelkarzinome, die bei Behandlungsbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>identifiziert wurden, mussten operativ entfernt werden. Eine adäquate Wundheilung musste vor Studienbeginn sichergestellt sein. Eine Untersuchung der Haut bei Studienbeginn war für alle Patienten erforderlich.</p> <p>10. Eine adäquate hämatologische, renale und hepatische Funktion definiert durch Laborparameter innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung war sicherzustellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ - Blutplättchenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ - Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$ - Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ obere Normgrenze (ULN) - Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN - Bilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN (für Patienten mit Gilberts Syndrome, Bilirubin $\leq 3 \times$ ULN) - Alkalische Phosphatase $\leq 2,5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN für Patienten mit gleichzeitigen Lebermetastasen) <p>11. Für prämenopausale Frauen: negativer Serum Schwangerschaftstest innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Behandlung; nicht-gebärfähige Frauen wurden eingeschlossen, wenn sie operativ sterilisiert oder seit ≥ 1 Jahr postmenopausal waren</p> <p>12. Für Männer und gebärfähige Frauen war die Verwendung einer effektiven Methode zur Empfängnisverhütung während und bis mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung gemäß ärztlicher Anweisung in Übereinstimmung mit lokalen Anforderungen vorgeschrieben</p> <p>13. Fehlen von psychischen, familiären, soziologischen oder geografischen Vorbedingungen, die eine Einhaltung des Studienprotokolls und des Follow-up Zeitplans eventuell erschweren könnten; diese Vorbedingungen wurden mit den Patienten vor Studieneinschluss besprochen</p> <p>14. Vor Studienbeginn und bevor jegliche studienbezogenen Untersuchungen vorgenommen wurden, lag eine unterschriebene Einverständniserklärung vor.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten, die irgendwelche der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aktive Läsionen des Zentralen Nervensystems (ZNS) (z.B. radiografisch instabile, symptomatische Läsionen). Patienten mit stereotaktischer Therapie oder chirurgischem Eingriff waren einschließbar, wenn sich für ≥ 3 Monate keine Krankheitsprogression im Gehirn zeigte. Die Patienten durften seit ≥ 3 Wochen keine Therapie mit Kortikosteroiden erhalten haben. Eine Radiotherapie des gesamten Gehirns war nicht gestattet, außer bei Patienten mit endgültiger Resektion oder stereotaktischer Therapie aller radiologisch feststellbaren parenchymalen Läsionen. 2. Karzinomatöse Meningitis in der Vorgeschichte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 3. Regionale Infusions- oder Perfusionstherapie an den Gliedmaßen 4. Anstehende oder laufende Verabreichung von Krebstherapien, die nicht den in dieser Studie verabreichten entsprechen 5. Schwangere oder stillende Frauen 6. Refraktäre Übelkeit oder Erbrechen, Malabsorption, externer Gallenschunt oder signifikante Dünndarmresektion, welche eine adäquate Vemurafenibabsorption ausschließen würde (Patienten mussten in der Lage sein, Tabletten zu schlucken) 7. Mittleres QTc Intervall ≥ 450 Millisekunden beim Screening 8. NCI CTCAE Version 4.0 Grad 3 Blutung innerhalb der ersten 4 Wochen nach Beginn der Behandlung in der Studie 9. Eines der folgenden Ereignisse innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation: Myokardinfarkt, schwere/instabile Angina, koronare/peripherer Aortenbypass, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen, die einer medikamentösen Behandlung bedürfen, unkontrollierter Bluthochdruck, Gehirnschlag oder transitorische ischämische Attacke oder symptomatische Lungenembolie 10. Bekannte klinisch bedeutsame aktive Infektion 11. Allogene Knochenmarkstransplantation oder Organtransplantation in der Vorgeschichte 12. Andere schwere, akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Zustände oder abnormale Laborparameter, die das mit einer Studienteilnahme oder Einnahme der Studienmedikation verbundene Risiko für den Patienten erhöhen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten, was den Patienten nach Urteil des Prüfarztes ungeeignet für die Teilnahme an der Studie machen würde. 13. Frühere Malignität innerhalb der letzten 5 Jahre außer Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, Melanome in-situ und Zervixkarzinome in-situ (eine isolierte Erhöhung Prostata-spezifischer Antigene in Abwesenheit eines radiografischen Nachweises für metastasierten Prostatakrebs war gestattet) 14. Frühere Behandlung mit einem BRAF Inhibitor 15. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), eine mit AIDS in Verbindung stehende Erkrankung, aktive Virushepatitis B oder C 16. Randomisierung in diese Studie an einem anderen teilnehmenden Zentrum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Sponsor der Studie</u> Hoffmann-La Roche, Inc.</p> <p><u>Leitender Prüfarzt</u> Paul Chapman, MD Memorial Sloan-Kettering 1275 York Avenue New York, NY 10065</p> <p><u>Unterzeichner des Sponsors</u> Somnath Sarker, Ph.D.</p> <p><u>Für die klinischen und statistischen Analysen Verantwortliche</u> Richard Lee, MD Clinical Science Leader</p> <p>Somnath Sarkar, Ph.D. Director, Biostatistics Deputy Global Head, Biostatistics Oncology</p> <p><u>Studienmanagement und Qualitätssicherung der Daten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Quintiles, eine Contract Research Organization (CRO), stellte das Site Management, Datenmanagement, Monitoring und Unterstützung des Projektmanagement unter der folgenden Adresse bereit: <ul style="list-style-type: none"> Quintiles Limited Station House, Market Street Bracknell Berkshire, RG12 1HX United Kingdom - Das Datenmanagement wurde von Quintiles unter der folgenden Adresse durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> Quintiles 6700 W. 115th Street Overland Park, KS 66211 <p><u>Studienzentren</u> Die randomisierten Patienten wurden in insgesamt 104 Zentren betreut, darunter USA (22 Zentren), Deutschland (17 Zentren), UK (14 Zentren), Australien (11 Zentren), Frankreich (10 Zentren), Italien (7 Zentren), Kanada (7 Zentren), Neuseeland und Schweden (jeweils 4 Zentren), Niederlande und Israel (jeweils 3 Zentren) und die Schweiz (2 Zentren).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																					
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Dacarbazin N = 338</th> <th style="text-align: center;">Vemurafenib N = 337</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Geographische Region</td> </tr> <tr> <td>Australien/ Neuseeland</td> <td style="text-align: center;">38 (11%)</td> <td style="text-align: center;">39 (12%)</td> </tr> <tr> <td>Nordamerika</td> <td style="text-align: center;">86 (25%)</td> <td style="text-align: center;">86 (26%)</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td style="text-align: center;">11 (3%)</td> <td style="text-align: center;">7 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Westeuropa</td> <td style="text-align: center;">203 (60%)</td> <td style="text-align: center;">205 (61%)</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td style="text-align: center;">338</td> <td style="text-align: center;">337</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data and Safety Monitoring Board</p> <p>Die Daten dieser Studie wurden von einem externen Data and Safety Monitoring Board (DSMB) überwacht. Das DSMB, welches Sicherheitsdaten aus allen Vemurafenib-Studien geprüft hat, bestand aus Klinikern, die Experten im Anwendungsgebiet sind und einem Statistiker. Das DSMB hat alle verfügbaren Daten zu Sicherheit aus dieser Studie in regelmäßig festgelegten Zeitintervallen, die in der DSMB Charter festgelegt wurden, geprüft. Zusätzlich hat das DSMB für diese Studie die Ergebnisse der Interims-Analyse für das Gesamtüberleben und die präspezifizierte finale Analyse des progressionsfreien Überlebens, die zum Zeitpunkt der Interims-Analyse des Gesamtüberlebens durchgeführt wurde, geprüft.</p> <p>Im Anschluss an jede Prüfung der Daten machte das DSMB dem Sponsor Empfehlungen bezüglich der Durchführung der Studie gemäß der DSMB Charter.</p> <p>Ein unabhängiges Datenkoordinationszentrum (CEVA, eine Abteilung von Quintiles; 5827 South Miami Boulevard, Morrisville, North Carolina 27560) stellte dem DSMB die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit zur Verfügung.</p> <p>BRAF-V600 Mutationsstatus</p> <p>Der BRAF-V600 Mutationsstatus des Tumorgewebes wurde geprüft, um die Eignung der Patienten für die Studie festzustellen. Dazu wurde der cobas® 4800 BRAF-V600 MutationsTest durch folgende Labore eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esoterix Clinical Trial Services, Research - Triangle Park, North Carolina; Clariant, Inc., Aliso Viejo, California; - TMD - A Quintiles Central Laboratory, Westmont, Illinois; - Targos Molecular Pathology, Kassel, Deutschland; - Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australien. <p>Sanger und 454 Sequenzierung wurden durchgeführt von SeqWright, Inc., Houston, Texas.</p>		Dacarbazin N = 338	Vemurafenib N = 337	Geographische Region			Australien/ Neuseeland	38 (11%)	39 (12%)	Nordamerika	86 (25%)	86 (26%)	Andere	11 (3%)	7 (2%)	Westeuropa	203 (60%)	205 (61%)	n	338	337
	Dacarbazin N = 338	Vemurafenib N = 337																					
Geographische Region																							
Australien/ Neuseeland	38 (11%)	39 (12%)																					
Nordamerika	86 (25%)	86 (26%)																					
Andere	11 (3%)	7 (2%)																					
Westeuropa	203 (60%)	205 (61%)																					
n	338	337																					
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Vemurafenib</p> <p>Die Patienten erhielten regelmäßige orale Dosen Vemurafenib, zweimal täglich 960 mg ohne geplante Unterbrechungen. Die Patienten nahmen vier Tabletten zu je 240 mg am Morgen und am Abend (960 mg bid resultierend in einer täglichen Gesamtdosis von 1920 mg). Nach einer Nüchternphase von 8 Stunden an Tagen, an denen pharmakokinetische Werte ermittelt wurden (Tag 1 von Zyklus</p>																					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1-4, 6, 8 und 10 und Tag 1 aller folgenden Zyklen) wurde Vemurafenib den Patienten als Teil der geplanten Besuche in der Klinik verabreicht; nach der Gabe hatten die Patienten eine weitere Nüchternphase von 4 Stunden. Wenn Patienten nicht in der Lage waren, die Nüchternphase morgens an Tagen einzuhalten, an denen pharmakokinetische Werte ermittelt wurden, konnten sie, wenn nötig, leichte Nahrung zu sich nehmen (z.B. Cracker, Toast, Saft und Wasser). An Tagen, an welchen die Patienten die Studienmedikation zu Hause einnahmen, war keine Nüchternphase notwendig.</p> <p><u>Dacarbazin</u></p> <p>Dacarbazin wurde intravenös in einer Dosis von 1000 mg/m² über bis zu 60 Minuten an Tag 1 alle 3 Wochen verabreicht (3 Wochen waren eine Zykluslänge). Die Verabreichung konnte bis zu 2 Tage früher oder 7 Tage später erfolgen. Für Patienten, die Dacarbazin erhielten, war keine Nüchternphase erforderlich und während der Dauer der Studie wurden von diesen Patienten keine pharmakokinetischen Proben genommen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod. Alle Todesfälle wurden eingeschlossen, die Ursache war unerheblich. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse am Leben waren, wurde die Zeit des Gesamtüberlebens zensiert bis zum letzten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Dazu wurde der Zeitpunkt des letzten Kontaktes oder der letzten Begutachtung herangezogen.</p> <p>Überlebenszeit für Patienten mit keiner Überlebensinformation nach Studienbeginn wurde auf das Randomisierungsdatum zensiert.</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde zum Zeitpunkt der Interims-Wirksamkeits-Analyse für OS durchgeführt.</p> <p>Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Zeitpunkt einer Krankheitsprogression (basierend auf dem Datum der Tumorbewertung) oder des Todes (durch jedwede Ursache), je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Der Tod eines Patienten, von dem keine Krankheitsprogression berichtet worden war, wurde als Ereignis zum Datum des Todes gewertet. Patienten, die am Leben waren und keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurden auf den Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung vor der abschließenden Analyse zensiert. Das progressionsfreie Überleben der Patienten, welche keine Tumorbeurteilung nach Behandlungsbeginn aufwiesen und nicht verstorben waren, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Beste Gesamtansprechrate</p> <p>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das die beste</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesamtansprechrates (best overall response rate, BORR).</p> <p>Zur Bewertung der statistischen Signifikanz der besten Gesamtansprechrates wurde ein hierarchischer Ansatz verwendet. Wenn einer der ko-primären Endpunkte Gesamtüberleben oder progressionsfreies Überleben die Anforderungen an eine statistische Signifikanz erfüllte, wurde die statistische Signifikanz der besten Gesamtansprechrates auf einem 0,05-Niveau (zweiseitig) ausgewertet.</p> <p>Der beste Gesamtansprechen war definiert als vollständiges (complete response, CR) oder teilweises Tumoransprechen (partial response, PR), welches per RECIST Version 1.1 bestätigt wurde (für weitere Details zu RECIST Version 1.1 Anforderungen, siehe http://www.eortc.be/Recist/documents/RECISTGuidelines.pdf). Das beste Gesamtansprechen wurde auf Basis des bestätigten Tumoransprechens bei der nächststen Tumorbeurteilung festgelegt. Auswertbare Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen, wurden als Non-Responder gewertet. Dies schloss Patienten ein, die nie die Studienmedikation Vemurafenib erhalten haben sowie behandelte Patienten, bei denen nach Behandlungsbeginn keine Tumorbeurteilung erfolgte.</p> <p>Dauer des Ansprechens (Duration of Response)</p> <p>Die Dauer des Ansprechens wurde bei den Patienten ausgewertet, die die Kriterien für das beste Gesamtansprechen erfüllten. Die Dauer des Ansprechens war definiert als Zeitpunkt des frühesten qualifizierten Ansprechens bis zu Krankheitsprogression oder Tod unabhängig von der Ursache.</p> <p>Bei Patienten, die nach dem qualifizierten Ansprechen am Leben und ohne Progression waren, wurde die Ansprechdauer auf den Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung nach dem Daten Cut-Off der Studie zensiert.</p> <p>Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)</p> <p>Zeit bis zum Ansprechen wurde bei den Patienten ausgewertet, die die Kriterien für das beste Gesamtansprechen erfüllten. Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum frühesten qualifizierten Ansprechen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden in Häufigkeitstabellen und nach NCI-CTCAE Grade, Version 4.0 dargestellt. Ein Patient, bei dem dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurde bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad gezählt.</p> <p>Die folgenden Informationen zu Sicherheit wurden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse - Schwere unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse, die besonderer Aufmerksamkeit bedurften (vordefiniert als Plattenepithelkarzinom [cuSCC]; toxische Hautreaktionen wie Ausschlag oder Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Anstieg der Werte bei Leberfunktionstests (LFT) und Arthralgien) - Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse - Schwere arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse, die mit einer Verlängerung der Repolarisation des Herzens oder Arrhythmien (definiert als Herzklopfen, Schwindelgefühl, Synkope, kardiale Arrhythmien oder plötzlicher Tod) in Verbindung standen - Unerwünschte Ereignisse, die mit Funktionsstörungen des Herzens in Verbindung standen (definiert als Myokardiopathie, verringerter linksventrikulärer Auswurfraction oder Myokardinfarkt) - Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienmedikation führten - Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisveränderung führten - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten - Unerwünschte Ereignisse nach NCI-CTCAE Grad 3 oder höher <p>Unerwünschte Ereignisse getrennt nach Alter und Geschlecht</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll (Amendment C) und der SAP wurden auf Behördenanregung wie folgt geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Typ I Fehler (Alpha) wurde von 0,025 (2-seitig) auf 0,05 (2-seitig) geändert PFS (vorher sekundärer Endpunkt) wurde als ko-primärer Endpunkt ergänzt. - Um das Alpha-Niveau von 0,05 (2-seitig) zu erhalten und gleichzeitig beide ko-primären Endpunkte OS und PFS berücksichtigen zu können, basierte die statistische Signifikanz für OS auf einem Alpha-Niveau von 0,045 (2-seitig; nach Pocock mit Lan-DeMet spending function) und die für PFS auf einem Alpha-Niveau von 0,005 (2-seitig).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Statistical Hypothesis and Planned Sample Size</u></p> <p>Die Fallzahlplanung sah die Randomisierung von etwa 680 Patienten im Verhältnis von 1:1 in den Vemurafenibarm (Arm A) und den Dacarbazinararm (Arm B) vor.</p> <p>Der Typ 1 Fehler (alpha) für diese Studie war 0,05 (zweiseitig). Es gab zwei ko-primäre Wirksamkeits-Endpunkte in dieser Studie: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Um das Alphalevel von 0,05 (zweiseitig) bei zwei ko-primären Endpunkte zu wahren, basierte die statistische Signifikanz für den Vergleich des Gesamtüberlebens auf einem Alphalevel von 0,045 (zweiseitig) und die statistische Signifikanz für den Vergleich des progressionsfreien Überlebens auf einem Alphalevel von 0,005 (zweiseitig).</p> <p>Die statistische Hypothese keines Behandlungseffektes (Nullhypothese) gegen die Alternativhypothese, dass ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht, wurde mittels zweiseitiger statistischer Tests geprüft.</p> <p>Eine Futility-Analyse war nicht geplant.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Die Fallzahlplanung sah 196 Todesfälle (100% Information) vor. Dies ermöglichte bei 80%iger Power eine Hazard Ratio von 0,65 für Tod in der Vemurafenibgruppe verglichen mit den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dacarbazinbehandelten unter folgende Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,045 Signifikanzlevel (zweiseitig) - Log-Rank Test (zweiseitig) - Medianes Gesamtüberleben von 8 Monaten in der Dacarbazin- und 12,3 Monate in der Vemurafenibgruppe - Zugang von 41 Patienten pro Monat - Interims-Analyse des Gesamtüberlebens bei einer 50% Information <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Die Fallzahlplanung sah 187 PFS-Ereignisse (100% Information) vor. Dies ermöglichte bei 90%iger Power eine Hazard Ratio von 0,55 für die Vemurafenibgruppe verglichen mit den Dacarbazinbehandelten unter folgende Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,005 Signifikanzlevel (zweiseitig) - Log-Rank Test (zweiseitig) - Medianes progressionsfreies Überleben von 2,5 Monaten in der Dacarbazin- und 4,5 Monate in der Vemurafenibgruppe - Zugang von 41 Patienten pro Monat <p>Keine Interims-Analyse für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben“</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde in Absprache mit den Behörden festgelegt, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Interim-Analyse des OS früher (bei voraussichtlich 98 für OS bzw. 187 Ereignissen für PFS) als bisher geplant durchgeführt werden sollte. Zum gleichen Zeitpunkt würde die finale Analyse des PFS erfolgen. - Sollte das DSMB (Data Safety Monitoring Board) zudem feststellen, dass die Studie beide ko-primären Endpunkte zu diesem Zeitpunkt erreicht, würde ein Crossover von Patienten des Dacarbazin-Kontrollarm zum Vemurafenib-Behandlungsarm ermöglicht werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Patienten wurden nach der Methode von Pocock und Simon in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme der Studie randomisiert (57). Vier Stratifizierungsfaktoren wurden bei der Randomisierung zur Minimierung der Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen berücksichtigt: geografische Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, andere), ECOG Performance Status (0,1), Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b und M1c) und Laktatdehydrogenasespiegel (normal, erhöht). Bei Verwendung der Methode von Pocock und Simon wird jeder Patient unter Berücksichtigung der Gruppenbalance auf Basis zuvor randomisierter Patienten in die Behandlungsarme randomisiert. War eine Balance der Behandlungsgruppen vorhanden, wurde mit einer „fair coin“ (Wahrscheinlichkeit 0,5) randomisiert. Waren die Behandlungsgruppen nicht ausgeglichen, wurde mit einer „biased coin“ (Wahrscheinlichkeit 0,9) randomisiert, um die Imbalance zwischen den Gruppen zu minimieren.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Nachdem die Tumorproben für jeden mittels des cobas® 4800 BRAF-V600 Mutations-Tests positiv auf die BRAF-V600 Mutation getesteten Patienten archiviert und alle anderen Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden die Patienten in einem Verhältnis von 1:1 in die offene Behandlung mit Vemurafenib oder Dacarbazin randomisiert. Durch folgende 4 Stratifizierungsfaktoren wurde ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen bei der Randomisierung minimiert</p> <ul style="list-style-type: none"> - Region (Nord-Amerika, West-Europa, Australien/Neuseeland, andere) - ECOG performance status bei Randomisierung (0, 1) - Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b und M1c) - Serum-LDH bei Randomisierung (normal, erhöht) <p>Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, wurden nicht ersetzt. Die Ersetzung von Studienzentren aufgrund extrem langsamer Rekrutierung oder schlechter Einhaltung des Studienprotokolls war möglich.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung durchgeführt von Almac Clinical Technologies, Yardley, PA mittels eines interaktiven Spracherkennungssystems (interactive voice recognition system (IVRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung durchgeführt von Almac Clinical Technologies, Yardley, PA mittels eines interaktiven Spracherkennungssystems (interactive voice recognition system (IVRS).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Da es sich um eine offene Studie handelt, gibt es keine Angaben zur Umsetzung einer Verblindung. Die Begründung für die Verwendung des offenen Studiendesigns ist, wie folgt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen der Wirkstoffe gewählt (Vemurafenib: oral / Dacarbazin: intravenös). Die Verwendung einer double-dummy Technik zur Überwindung der eindeutigen Identifizierung der Wirkstoffe wurde für die Patienten als nicht zumutbar beurteilt. 2. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe Vemurafenib und Dacarbazin machen eine Verblindung zudem unmöglich (31). 3. Des Weiteren wurde der primäre Endpunkt „Gesamtüberleben“ als nicht verzerrungsanfällig gegenüber einem offenen Studiendesign betrachtet. <p>Dementsprechend konnte in der Studie NO25026 (BRIM3) eines offenen Studiendesigns verwendet werden.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Die primäre Analyse des Gesamtüberlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines unstratifizierten Log-Rank Tests (zweiseitig). Die Hazard Ratio der Mortalität für die Vemurafenibgruppe verglichen mit den Patienten der Dacarbazingruppe und das entsprechende 95% Konfidenzintervall wurden über ein Cox-Regressionsmodell berechnet.</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben wurde mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Das 95% Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Der Kaplan-Meier-Schätzer für das 6-Monats-Gesamtüberleben und das entsprechende 95% Konfidenzintervall wurden ebenfalls berechnet.</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines unstratifizierten Log-Rank Tests (zweiseitig). Die Hazard Ratio der Krankheitsprogression oder der Mortalität der Vemurafenibgruppe verglichen mit den Patienten der Dacarbazingruppe und das entsprechende 95% Konfidenzintervall wurden über ein Cox-Regressionsmodell berechnet. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das 95% Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Der Kaplan-Meier-Schätzer für das 6-Monats-Progressionsfreie Überleben und das entsprechende 95% Konfidenzintervall wurden ebenfalls berechnet.</p>

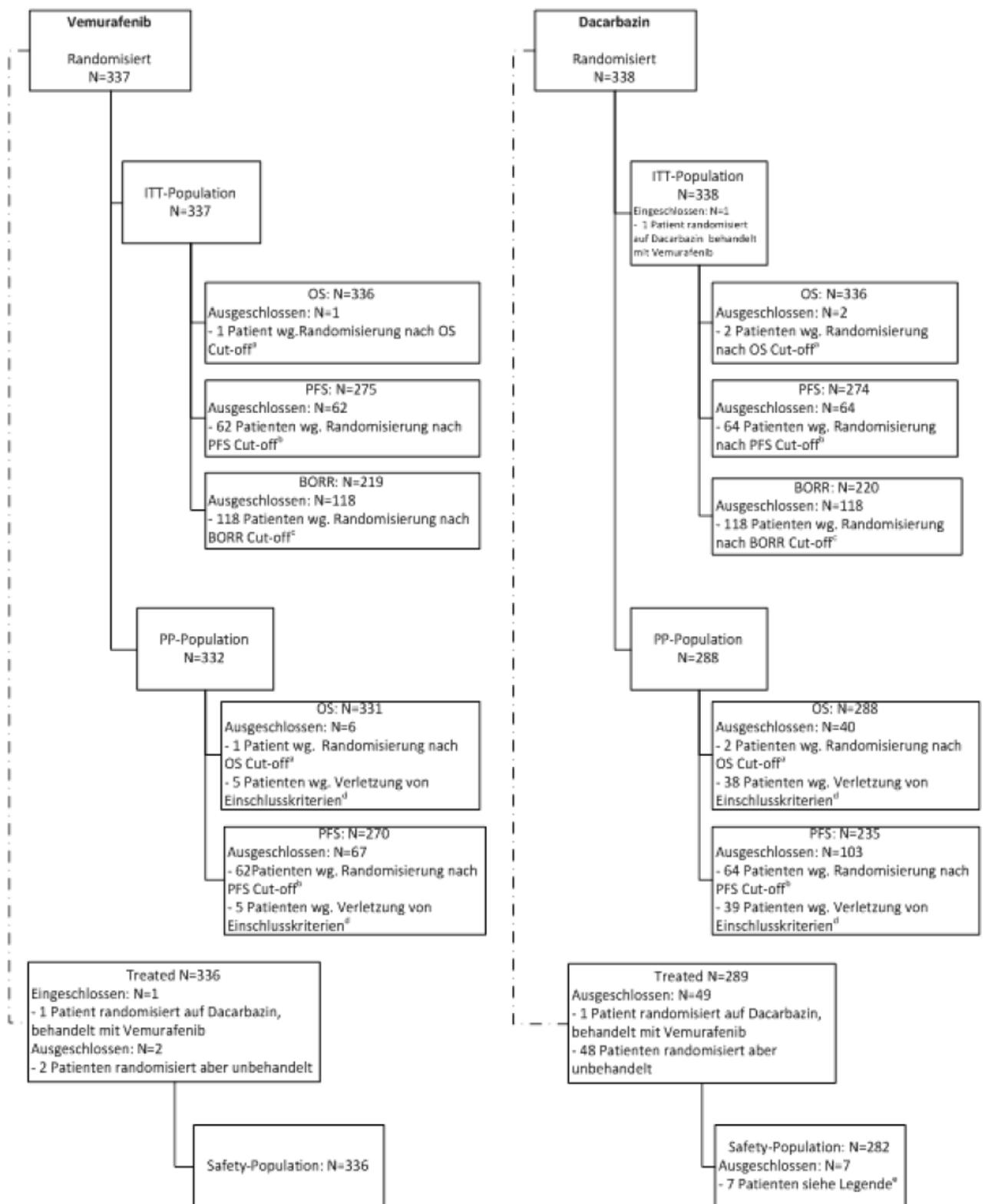
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Beste Gesamtansprechrate Die beste Gesamtansprechrate und das zugehörige 95% Clopper-Pearson Konfidenzintervall wurden für beide Behandlungsgruppen berechnet. Des Weiteren wurde der Unterschied der besten Gesamtansprechrate zwischen den Behandlungsgruppen und das zugehörige 95% Hauck-Anderson Konfidenzintervall berechnet. Ein Vergleich der besten Gesamtansprechrate der Behandlungsgruppen erfolgte über einen Chi-Quadrat Test mit Schouten Korrektur.</p> <p>Ansprechdauer Da die Bestimmung dieses Endpunktes auf einer nicht-randomisierten Subgruppe von Patienten basierte, wurde keine formale Hypothesentestung durchgeführt. Die Durchführung des Log-Rank-Tests hatte nur beschreibende Funktion. Die mediane Ansprechdauer wurde mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Zur Berechnung des 95% Konfidenzintervalls wurde die Methode von Brookmeyer und Crowley verwendet.</p> <p>Zeit bis zum Ansprechen Die „Zeit bis zum Ansprechen“ wurde mittels deskriptiver Statistik beschrieben (Median, 25% und 75% Quartile Minimum, Maximum). Für diesen Endpunkt wurde keine formale Hypothesentestung durchgeführt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse Patienten, die Studienmedikation (Vemurafenib oder Dacarbazin) erhalten hatten und während der Studie mindestens einmal untersucht wurden, wurden in die Analyse zur Sicherheit eingeschlossen. Alle Daten zur Sicherheit wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden entsprechend der erhaltenen Behandlung zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u> Zusammenfassungen inklusive Forest-Plots für “Time to Event“-Endpunkte wurden für das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die beste Gesamtansprechrate erstellt für Patientensubgruppen, die wie folgt definiert waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (in Jahren) bei Randomisierung (<65, ≥65) und (<40, 41–54, 55–64, 65–74, ≥75) - Rasse (nicht weiß, weiß) - Geschlecht (weiblich, männlich) - Region (Nord-Amerika, West-Europa, Australien/Neuseeland, andere) - ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1) - Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c) - LDH bei Randomisierung (normal, erhöht) - Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn (nein, ja) - BRAF Mutationsstatus ermittelt durch Sanger Sequenzierung (V600E, Nicht-V600E)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Die stratifizierten Analysen des Behandlungseffekts (Log-Rank Test und Berechnung der Hazard Ratio mittels Cox Proportional Hazard Modell) wurden mit den folgenden Stratifizierungsfaktoren durchgeführt, die vom Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung zur Verfügung gestellt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c) - LDH bei Randomisierung (normal, erhöht) - ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1) <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die stratifizierten Analysen des Behandlungseffekts (Log-Rank Test und Berechnung der Hazard Ratio mittels Cox Proportional Hazard Modell) wurde mit den gleichen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt wie die stratifizierten Analysen des Gesamtüberlebens.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Vemurafenibarm:</u></p> <p>a) n = 337 b) n = 335 c) n = 336</p> <p><u>Dacarbazinarm:</u></p> <p>a) n = 338 b) n = 289 c) n = 336</p> <p>Zwischen dem 4. Januar 2010 und 16. Dezember 2010 wurde insgesamt 675 Patienten randomisiert in die Studie aufgenommen: 337 Patienten in der Vemurafenibarm und 338 Patienten im Dacarbazinarm.</p> <p>Im Vergleich zum Vemurafenibarm nahmen mehr Patienten, die in den Dacarbazinarm randomisiert wurden, nicht an der Studie teil (2 vs. 48) bevor sie die Studienmedikation erhielten. Dies führte dazu, dass weniger Patienten im Dacarbazin- als in den Vemurafenibarm behandelt wurden (289 vs. 336).</p> <p>Insgesamt wurden 675 Patienten in Zentren in den USA, Deutschland, UK, Australien, Frankreich, Italien, Kanada, Neuseeland, Schweden, Niederlande, Israel und der Schweiz eingeschlossen.</p> <p>Damit wurden von den randomisierten Patienten 408 (60%) in Zentren in Westeuropa, 172 (25%) in Nordamerika, 77 (11%) in Australien/Neuseeland und 18 (3%) in Israel behandelt.</p> <p>Insgesamt wurden Patienten in 104 Zentren in die Studie randomisiert. Die Anzahl der Patienten pro Zentrum variierte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zwischen 1 und 30.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Vemurafenibarm:</u></p> <p>-2 Patienten: 1 Patient begann die Behandlung nicht, da der Hämoglobinwert bei Studienbeginn zu niedrig war, 1 Patient wurde fälschlicherweise randomisiert (BRAFV600 Mutation negativ)</p> <p>+1 Patient: Ein Patient, der in den Dacarbazinarm randomisiert wurde, erhielt fälschlicherweise Vemurafenib aufgrund eines Fehlers in der Kommunikation zwischen dem IVRS Service Provider und dem Prüfzentrum. Dieser Patient wurde für die Wirksamkeitsanalyse in den Dacarbazinarm eingeschlossen, für die Analysen zu Exposition und Sicherheit aber dem Vemurafenibarm zugerechnet.</p> <p><u>Dacarbazinarm:</u></p> <p>- 48 Patienten: 20 Patienten: Einverständnis zurückgezogen 17 Patienten: Verweigerung der Behandlung 3 Patienten: Krankheitsprogression 1 Patient: Protokollverletzung 7 Patienten: andere Gründe: - 1 Patient: pulmonale Embolie - 1 Patient: Nicht geeignet aufgrund der Ausschlusskriterien - 1 Patient: klinische Verschlechterung der Zustandes - 2 Patienten: Hirnmetastasen - 2 Patienten: nicht geklärt Behandlungsstatus</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>a) Randomisierung von Januar 2010 bis Dezember 2010</p> <p>b) Datenerhebung: Dezember 30, 2010 (Datum des klinischen Daten Cut-offs für den Studienbericht) Anmerkung: Nach dem DSMB Meeting vom 14. Januar 2011 war ein „Cross-over“ der Patienten vom Dacarbazin- in den Vemurafenibarm erlaubt. Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgt weiterhin und Datenschnitte zu späteren Zeitpunkten sind vorgesehen.</p> <p>c) Median Follow-up: Die mediane Follow-up Zeit für den primären Endpunkts „Gesamtüberleben“ war 3,75 Monate im Vemurafenibarm (von 0,3 bis 10,8) und 2,33 Monate im Dacarbazinarm (von <0,1 bis 10,3)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Bereits während der Durchführung der Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) zeigten weitere Ergebnisse aus Phase I- und Phase II-Studien eine sehr große klinische Wirksamkeit von Vemurafenib in vorher behandelten Patienten, deren metastasierte Melanome positiv für die BRAF-V600-Mutation getestet wurden. Aufgrund dieser Daten wurden auf Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA), maßgebliche Änderungen an der Studie vorgenommen, da ein größerer klinischer Nutzen von Vemurafenib angenommen werden konnte und um Patienten im Kontrollarm nicht unnötig Dacarbazin auszusetzen (zeitliche Abfolge siehe 4.3.1.2.1)</p> <p>Die Änderungen des Studienprotokolls und des Statistical Analysis Plans (SAP) wurden in Beratungsgesprächen mit der FDA und dem Committee for Human Medicinal Products (CHMP, 26. Oktober 2010) abgesprochen. Dabei wurde festgelegt, dass die Interim-Analyse des Gesamtüberlebens früher als bisher geplant durchgeführt werden sollte (bei 98 Todesfällen). Zu diesem Zeitpunkt würde die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens erfolgen. Sollte das Data Safety Monitoring Board (DSMB) feststellen, dass die Studie beide co-primären Endpunkte zu diesem Zeitpunkt erreicht, würde Patienten des Dacarbazin-Kontrollarms die Möglichkeit gegeben, in den Vemurafenib-Behandlungsarm zu wechseln (Cross-over). Beide Behörden stimmten den Änderungen am Studienprotokoll und SAP zu.</p> <p>Das Protokoll (Amendment C) und der SAP wurden zum 01. November 2010 bzw. 04. November 2010 geändert. Die geplante Interim-Analyse des OS sowie die finale Analyse des PFS fanden am 14. Januar 2011 statt; Datum für den Cut-off war 30. Dezember 2010. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Interim-Analyse (ca. 63% Reduktion des Todes-Hazards bei Vemurafenib gegenüber Dacarbazin) empfahl das DSMB die vorzeitige Beendigung („early termination due to compelling efficacy“ der Studie (i.e. die vorzeitige Beendigung der Studie wegen außerordentlicher Wirksamkeit, siehe Fax der FDA vom 12. Oktober 2010, Seite 2109-2110 des Studienberichts Report der BRIM3-Studie)). Das DSMB empfahl des Weiteren, dass allen Patienten des Dacarbazin-Kontrollarms die Möglichkeit gegeben werden sollte, Vemurafenib zu erhalten (Cross-over). Im Folgenden wurde der Studienbericht auf Grundlage dieser Daten und des SAP vom 04. November 2011 erstellt.</p>
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



- a: mindestens 15 Tage vor der Interimanalyse randomisiert (klinischer Cut-off 30. Dezember 2010)
- b: mindestens 9 Wochen vor der Interimanalyse randomisiert (klinischer Cut-off 30. Dezember 2010)
- c: mindestens 14 Wochen vor der Interimanalyse randomisiert (klinischer Cut-off 30. Dezember 2010)

d: Die Per Protocol-Population beinhaltet alle behandelten Patienten, auf die folgende Einschlusskriterien zutrafen:

- Histologisch bestätigtes metastasiertes Melanom (operativ nicht heilbares und nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV gemäß AJCC)
- Positiver BRAF-V600 Mutationsstatus (erhoben mit dem cobas® 4800 BRAF V600 Mutationstest)
- Keine vorherige systemische antineoplastische Therapie für diese Erkrankung
- ECOG Performance Status 0 oder 1

e: mindestens eine Studienvisite (on-study assessment), ungeplante Studienvisiten zählen als Studienvisiten in diesem Sinne. Ebenso galt die Meldung/Behandlung von unerwünschten Ereignissen als „on-study assessment“.

Quelle: entnommen dem Modul 4A Vemurafenib vom 17.02.2012 der Roche Pharma AG (71).

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-236 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-066 (Fragestellung A2-1)

Studie: CA209-066 (Fragestellung A2-1)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Final Clinical Study Report for Study CA209066: A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of BMS-936558 (Nivolumab) Versus Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma Report Date: 20-Oct-2014	A
Robert C, Long GV, Brady B, et al. 2015 Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med; 372:320-330; DOI: 10.1056/NEJMoa1412082	B
Robert C, Long GV, Brady B, et al. 2015 Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med; 372:320-330; DOI: 10.1056/NEJMoa1412082 Supplementary Appendix	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

CA209-066 ist eine randomisierte, doppelt verblindete Phase-3-Studie, bei der volljährige Patienten mit unbehandeltem unresektablem oder metastasierendem BRAF-Wildtyp Melanom im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme Nivolumab plus Placebo (Arm A) und Dacarbazin plus Placebo (Arm B) randomisiert wurden.

A, B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte in zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach dem PD-L1 Status (positiv vs. negativ/nicht quantifizierbar) und Metastasierung (M0/M1a/M1b vs. M1c). Es wurde die Permutierte Block-Randomisierung angewendet.

A, B

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt.

A

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In dieser Studie waren die Patienten hinsichtlich ihrer Behandlungsgruppenzuweisung verblindet.

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PU, Studienarzt und Personal wissen bis zur finalen Analyse des Gesamtüberlebens nicht um die Behandlungsgruppenzuweisung. Nur im Fall einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten sind, kann der Studienarzt entblindet werden.

A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Es handelte sich um eine verblindete Studie, bei der Sponsor, Prüfarzte und Patienten keine Information über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm hatten. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A, B

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PU, Studienarzt und Personal wissen bis zur finalen Analyse des Gesamtüberlebens nicht um die Behandlungsgruppenzuweisung. Nur im Fall einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten sind, kann der Studienarzt entblindet werden.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben können, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Es erhielt ein höherer Anteil von Patienten im Dacarbazin-Arm eine weitere Therapie im Vergleich zum Nivolumab-Arm. Des Weiteren erhielten Patienten im Dacarbazin-Arm häufiger eine weitere systemische Therapie sowie eine Therapie mit Ipilimumab oder einem BRAF-Inhibitor als Patienten im Nivolumab-Arm.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die eingesetzten Folgetherapien wurden zu Ungunsten von Nivolumab verteilt. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

A, B

Endpunkt: Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In dieser Studie waren die Patienten hinsichtlich ihrer Behandlungsgruppenzuweisung verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In dieser Studie waren die Patienten hinsichtlich ihrer Behandlungsgruppenzuweisung verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In dieser Studie waren die Patienten hinsichtlich ihrer Behandlungsgruppenzuweisung verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, UE)**Endpunkt: Jegliches UE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PU, Studienarzt und Personal wissen bis zur finalen Analyse des Gesamtüberlebens nicht um die Behandlungsgruppenzuweisung. Nur im Fall einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten sind, kann der Studienarzt entblindet werden.A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind.A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im DTIC-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im DTIC-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3-4 nach CTCAE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PU, Studienarzt und Personal wissen bis zur finalen Analyse des Gesamtüberlebens nicht um die Behandlungsgruppenzuweisung. Nur im Fall einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten sind, kann der Studienarzt entblindet werden.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im DTIC-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im DTIC-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegendes UE (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PU, Studienarzt und Personal wissen bis zur finalen Analyse des Gesamtüberlebens nicht um die Behandlungsgruppenzuweisung. Nur im Fall einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten sind, kann der Studienarzt entblindet werden.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im DTIC-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im DTIC-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PU, Studienarzt und Personal wissen bis zur finalen Analyse des Gesamtüberlebens nicht um die Behandlungsgruppenzuweisung. Nur im Fall einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten sind, kann der Studienarzt entblindet werden.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im DTIC-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im DTIC-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-237 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-067 (Vergleich A2-2)

Studie: CA209-067 (Vergleich A2-2)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Statistical Analysis Plan for Clinical Study Report A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Protocol(S) CA209067, VERSION # 3.0	A
Clinical Protocol CA209067 A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. Document Date: 27-Jun-2014	B
Interim Clinical Study Report for Study CA209067 A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Document Date: 04-Jun-2015	C
Larkin et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med;31.05.2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1504030	D
Larkin et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med;31.05.2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1504030 Supplementary Appendix	E
BMS Post-hoc-Auswertung für den Vergleich A2-2 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3)	F

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

CA209-067 ist eine randomisierte, doppelt verblindete Phase-3-Studie, bei der volljährige Patienten mit unbehandeltem unresektablem oder metastasierendem Melanom im Stadium III oder IV im Verhältnis von 1:1:1 auf die folgenden drei Behandlungsarme randomisiert wurden: Nivolumab plus Placebo (Arm A) oder Nivolumab plus Ipilimumab (Arm B) oder Ipilimumab plus Placebo (Arm C).

A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte in drei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach dem PD-L1 Status [positiv ($\geq 5\%$) vs. negativ ($< 5\%$) / nicht quantifizierbar], BRAF Status (BRAF+ vs. BRAF wt) und der Metastasierung (M0/M1a/M1b vs. M1c). Es wurde die Permutierte Block-Randomisierung angewendet.

A, B, C, D

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt.

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) unter der Verwendung der Permutierten Block-Randomisierung durchgeführt. Es handelte sich um eine verblindete Studie, bei der Sponsor, Prüfarzte, Studienpersonal und Patienten keine Information über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm hatten. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

A, B, C, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial insgesamt als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

A, B, C, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Daher wird das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft.

Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

A, B, C, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Daher wird das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft.

Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.
A, B, C, D, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Daher wird das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, UE)

Endpunkt: Jegliches UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind.

A, B, C, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Ipilimumab-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Ipilimumab-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3-4 nach CTCAE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind.

A, B, C, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Ipilimumab-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Ipilimumab-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: schwerwiegendes UE (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind.

A, B, C, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Ipilimumab-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Ipilimumab-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind.

A, B, C, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Ipilimumab-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Ipilimumab-Arm. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-238 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-037 (Fragestellung A3*)

Studie: CA209-037 (Fragestellung A3*)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Interim Clinical Study Report for Study CA209037 A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of BMS-936558 (Nivolumab) Versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy Report Date: 18-Jul-2014	A
Adhoc Report for Additional Efficacy Analyses for Study CA209037 Document Date: 21-Jul-2014	B
Addendum 01 for Interim Clinical Study Report for Study CA209037 Report Date: 08-Aug-2014	C
Interim Adhoc Report for Study CA209037 Document Date: 05-Feb-2015	D
Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. 2015 Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. Apr;16(4):375-84.	E
Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. 2015 Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol.; Supplementary appendix published online March 18. http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8 .	F

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

CA209-037 ist eine randomisierte, offene Phase-3-Studie, bei der Anti-CTLA-4-vorbehandelte Patienten mit progressivem, fortgeschrittenem (unresektablem oder metastasierendem) Melanom im Verhältnis von 2:1 auf die Behandlungsarme Nivolumab und Behandlung der Wahl des Studienarztes (Dacarbazin oder Carboplatin+Paclitaxel) randomisiert wurden.

A, B, C, D, E

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in die parallelen Behandlungsgruppen Nivolumab und Behandlung der Wahl des Studienarztes mit Stratifizierung nach PD-L1 Status mit bestätigtem immunohistochemischem Nachweis ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ /nicht quantifizierbar), BRAF Status (Wildtyp vs. positiv) und vorangegangenem bestem Anti-CTLA-Ansprechen (vorheriger klinischer Nutzen [vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung] vs. kein vorheriger klinischer Nutzen [progressive Erkrankung]). Es wurde die Permutierte Block-Randomisierung mit der Blocklänge von 6 angewendet.

A, B, C, D, E

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt.

A, B, C, D, E

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie.
A, B, C, D, E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie.
A, B, C, D, E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E, F

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Trotz der stratifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika in beiden Studienarmen bezüglich der Anteile von Patienten mit Hirnmetastasen und Patienten mit erhöhtem LDH-Spiegel zu Ungunsten von Nivolumab. Da es sich bei beiden Merkmalen um prognostische Faktoren handelt, ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Des Weiteren wurden 35 von 405 randomisierten Patienten (8,6 %) nicht behandelt, wovon 6,9 % die Therapie aktiv verweigert haben (0,4 % im Nivolumab-Studienarm und 20,3 % im Studienarm Behandlung nach Wahl des Studienarztes), nachdem sie ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Die durch die Randomisierung erzeugte balancierte Population ist daher nicht mehr sicher gestellt und eine Verzerrung der Ergebnisse wird als sehr wahrscheinlich angesehen.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) unter der Verwendung der Permutierten Block-Randomisierung mit der Blocklänge von 6 durchgeführt. Trotz der statifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika bzgl. zwei prognostischer Faktoren in beiden Studienarmen zu Ungunsten von Nivolumab. Es handelte sich um eine offene Studie. Das Design hatte zur Folge, dass ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie.
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da Folgetherapien nach Krankheitsprogression einen Einfluss auf den Endpunkt haben können, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Es erhielt ein höherer Anteil von Patienten im Studienarm Behandlung nach Wahl des Studienarztes nach Progression der Erkrankung eine weitere Therapie im Vergleich zum Nivolumab-Arm. Des Weiteren erhielten Patienten im Studienarm Behandlung nach Wahl des Studienarztes häufiger eine weitere systemische Therapie sowie eine Therapie mit einem Anti-PD-1-Antikörper, mit Ipilimumab oder einem BRAF-Inhibitor als Patienten im Nivolumab-Arm.

Trotz der stratifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika in beiden Studienarmen bezüglich der Anteile von Patienten mit Hirnmetastasen und Patienten mit erhöhtem LDH-Spiegel deutlich zu Ungunsten von Nivolumab. Da es sich bei beiden Merkmalen um prognostische Faktoren handelt, ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Des Weiteren wurden 35 von 405 randomisierten Patienten (8,6 %) nicht behandelt, wovon 6,9 % die Therapie aktiv verweigert haben (0,4 % im Nivolumab-Studienarm und 20,3 % im Studienarm Behandlung nach Wahl des Studienarztes), nachdem sie ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Die Durch die Randomisierung erzeugte balancierte Population ist daher nicht mehr sicher gestellt und eine Verzerrung der Ergebnisse wird als sehr wahrscheinlich angesehen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Trotz der stratifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika bzgl. zwei prädefinierter prognostischer Faktoren sowie Folgetherapien in beiden Studienarmen zu Ungunsten von Nivolumab. Zudem hatte das offene Studiendesign zur Folge, dass ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Mortalität – Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

A, B, C; D, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Trotz der statifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika in beiden Studienarmen bezüglich der Anteile von Patienten mit Hirnmetastasen und Patienten mit erhöhtem LDH-Spiegel zu Ungunsten von Nivolumab. Da es sich bei beiden Merkmalen um prognostische Faktoren handelt, ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Des Weiteren wurden 35 von 405 randomisierten Patienten (8,6 %) nicht behandelt, wovon 6,9 % die Therapie aktiv verweigert haben (0,4 % im Nivolumab-Studienarm und 20,3 % im Studienarm Behandlung nach Wahl des Studienarztes), nachdem sie ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Die Durch die Randomisierung erzeugte balancierte Population ist daher nicht mehr sicher gestellt und eine Verzerrung der Ergebnisse wird als sehr wahrscheinlich angesehen.

A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das PFS wurde unverblindet erhoben. Die Analyse wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Trotz der statifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika bzgl. zwei prädefinierter prognostischer Faktoren sowie Folgetherapien in beiden Studienarmen zu Ungunsten von Nivolumab. Zudem hatte das offene Studiendesign zur Folge, dass ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie.
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Trotz der stratifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika in beiden Studienarmen bezüglich der Anteile von Patienten mit Hirnmetastasen und Patienten mit erhöhtem LDH-Spiegel zu Ungunsten von Nivolumab. Da es sich bei den beiden Merkmalen um prognostische Faktoren handelt, ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Des Weiteren wurden 35 von 405 randomisierten Patienten (8,6 %) nicht behandelt, wovon 6,9 % die Therapie aktiv verweigert haben (0,4 % im Nivolumab-Studienarm und 20,3 % im Studienarm Behandlung nach Wahl des Studienarztes), nachdem sie ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Die Durch die Randomisierung erzeugte balancierte Population ist daher nicht mehr sicher gestellt und eine Verzerrung der Ergebnisse wird als sehr wahrscheinlich angesehen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Trotz der stratifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika bzgl. zwei prädefinierter prognostischer Faktoren in beiden Studienarmen zu Ungunsten von Nivolumab. Zudem hatte das offene Studiendesign zur Folge, dass ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Trotz der stratifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika in beiden Studienarmen bezüglich der Anteile von Patienten mit Hirnmetastasen und Patienten mit erhöhtem LDH-Spiegel zu Ungunsten von Nivolumab. Da es sich bei den beiden Merkmalen um prognostische Faktoren handelt, ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Des Weiteren wurden 35 von 405 randomisierten Patienten (8,6 %) nicht behandelt, wovon 6,9 % die Therapie aktiv verweigert haben (0,4 % im Nivolumab-Studienarm und 20,3 % im Studienarm Behandlung nach Wahl des Studienarztes), nachdem sie ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten.

Die Durch die Randomisierung erzeugte balancierte Population ist daher nicht mehr sicher gestellt und eine Verzerrung der Ergebnisse wird als sehr wahrscheinlich angesehen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Trotz der stratifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika bzgl. zwei prädefinierter prognostischer Faktoren in beiden Studienarmen zu Ungunsten von Nivolumab. Zudem hatte das offene Studiendesign zur Folge, dass ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Trotz der stratifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika in beiden Studienarmen bezüglich der Anteile von Patienten mit Hirnmetastasen und Patienten mit erhöhtem LDH-Spiegel zu Ungunsten von Nivolumab. Da es sich bei den beiden Merkmalen um prognostische Faktoren handelt, ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Des Weiteren wurden 35 von 405 randomisierten Patienten (8,6 %) nicht behandelt, wovon 6,9 % die Therapie aktiv verweigert haben (0,4 % im Nivolumab-Studienarm und 20,3 % im Studienarm Behandlung nach Wahl des Studienarztes), nachdem sie ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Die Durch die Randomisierung erzeugte balancierte Population ist daher nicht mehr sicher gestellt und eine Verzerrung der Ergebnisse wird als sehr wahrscheinlich angesehen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 10 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Trotz der stratifizierten Randomisierung unterschieden sich die Patientencharakteristika bzgl. zwei prädefinierter prognostischer Faktoren in beiden Studienarmen zu Ungunsten von Nivolumab. Zudem hatte das offene Studiendesign zur Folge, dass ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, UE)**Endpunkt: Jegliches UE****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie.
A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Population aller randomisierten Patienten, wie sie behandelt wurden („all randomized as treated“), durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind.
A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Arm Behandlung nach Wahl des Studienarztes. Daher werden die adjustierten Zeitanalysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

Des Weiteren wurden 35 von 405 randomisierten Patienten (8,6 %) nicht behandelt, wovon 6,9 % die Therapie aktiv verweigert haben (0,4 % im Nivolumab-Studienarm und 20,3 % im Studienarm Behandlung nach Wahl des Studienarztes), nachdem sie ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Die Durch die Randomisierung erzeugte balancierte Population ist daher nicht mehr sicher gestellt und eine Verzerrung der Ergebnisse wird als sehr wahrscheinlich angesehen.

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Population aller randomisierten Patienten, wie sie behandelt wurden („all randomized as treated“), durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Arm Behandlung nach Wahl des Studienarztes. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Zudem hatte das offene Studiendesign zur Folge, ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3-4 nach CTCAE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Population aller randomisierten Patienten, wie sie behandelt wurden („all randomized as treated“), durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Arm Behandlung nach Wahl des Studienarztes. Daher werden die adjustierten Zeitanalysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

Des Weiteren wurden 35 von 405 randomisierten Patienten (8,6 %) nicht behandelt, wovon 6,9 % die Therapie aktiv verweigert haben (0,4 % im Nivolumab-Studienarm und 20,3 % im Studienarm Behandlung nach Wahl des Studienarztes), nachdem sie ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Die Durch die Randomisierung erzeugte balancierte Population ist daher nicht mehr sicher gestellt und eine Verzerrung der Ergebnisse wird als sehr wahrscheinlich angesehen.

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Population aller randomisierten Patienten, wie sie behandelt wurden („all randomized as treated“), durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Arm Behandlung nach Wahl des Studienarztes. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Zudem hatte das offene Studiendesign zur Folge, ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegendes UE (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Population aller randomisierten Patienten, wie sie behandelt wurden („all randomized as treated“), durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Arm Behandlung nach Wahl des Studienarztes. Daher werden die adjustierten Zeitanalysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

Des Weiteren wurden 35 von 405 randomisierten Patienten (8,6 %) nicht behandelt, wovon 6,9 % die Therapie aktiv verweigert haben (0,4 % im Nivolumab-Studienarm und 20,3 % im Studienarm Behandlung nach Wahl des Studienarztes), nachdem sie ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Die Durch die Randomisierung erzeugte balancierte Population ist daher nicht mehr sicher gestellt und eine Verzerrung der Ergebnisse wird als sehr wahrscheinlich angesehen.

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Population aller randomisierten Patienten, wie sie behandelt wurden („all randomized as treated“), durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Arm Behandlung nach Wahl des Studienarztes. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings abei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Zudem hatte das offene Studiendesign zur Folge, ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Population aller randomisierten Patienten, wie sie behandelt wurden („all randomized as treated“), durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Arm Behandlung nach Wahl des Studienarztes. Daher werden die adjustierten Zeitanalysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

Des Weiteren wurden 35 von 405 randomisierten Patienten (8,6 %) nicht behandelt, wovon 6,9 % die Therapie aktiv verweigert haben (0,4 % im Nivolumab-Studienarm und 20,3 % im Studienarm Behandlung nach Wahl des Studienarztes), nachdem sie ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Die Durch die Randomisierung erzeugte balancierte Population ist daher nicht mehr sicher gestellt und eine Verzerrung der Ergebnisse wird als sehr wahrscheinlich angesehen.

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-037 handelt es sich um eine Open-Label-Studie. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Population aller randomisierten Patienten, wie sie behandelt wurden („all randomized as treated“), durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm deutlich länger als im Arm Behandlung nach Wahl des Studienarztes. Daher werden die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dargestellt. Diese Analysen werden als adäquate Auswertungen angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Zudem hatte das offene Studiendesign zur Folge, ein insgesamt beträchtlicher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil der Patienten die Behandlung aktiv verweigerte, nachdem diese Patienten ihre Gruppenzugehörigkeit erfahren hatten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
