

IQWiG-Berichte – Nr. 356

**Nivolumab –
Addendum zum Auftrag A15-32**

Addendum

Auftrag: A15-58
Version: 1.0
Stand: 13.01.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nivolumab – Addendum zum Auftrag A15-32

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.12.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-58

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Natalia Wolfram
- Thomas Kaiser
- Anke Schulz

Schlagwörter: Nivolumab, Karzinom – Nicht-kleinzelliges Lungen, Nutzenbewertung

Keywords: Nivolumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Daten zum Gesamtüberleben zum Datenschnitt 30.07.2015	2
2.2 Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen.....	3
2.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	5
3 Literatur	7
Anhang A – Ergänzende Darstellung des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt 30.07.2015 in der Studie CA209-017 (Fragestellung 1)	8
Anhang B – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen, 100 Tage Nachbeobachtung, in der Studie CA209-017 (Fragestellung 1)	10

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nachgereichte, bereinigte Ergebnisse zu SUE, 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel	4
Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel	5
Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Datenschnitt vom 30.07.2015) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel	8
Tabelle 5: Nachgereichte, um Progressionsereignisse bereinigte Ergebnisse zu Nebenwirkungen, 100 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel	10

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Datenschnitt 30.07.2015 (Fragestellung 1, Nivolumab versus Docetaxel)	9
---	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	Non-small-cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SUE	schwerwiegendes UE
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.12.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-32 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) beauftragt.

In seinem Dossier [1] hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) zum Nachweis des Zusatznutzens für die Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, Ergebnisse aus der Studie CA209-017 vorgelegt. Diese Studie wurde für die Nutzenbewertung herangezogen (Fragestellung 1 der Dossierbewertung A15-32 [2]). Die vom pU vorgelegten Ergebnisse dieser Studie zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen enthielten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Die Überlebenszeitanalysen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren aufgrund des hohen Anteils an diesen Ereignissen nicht verwertbar [2].

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU zusätzliche Auswertungen zu den Nebenwirkungen (30-Tage-Nachbeobachtung) sowie eine Auswertung zum Endpunkt Gesamtmortalität zu einem späteren Datenschnitt (30.07.2015) vorgelegt [3]. Nach der mündlichen Anhörung zu Nivolumab hat der pU am 30.12.2015 weitere Analysen zu Nebenwirkungen (100-Tage-Nachbeobachtung) eingereicht [4,5]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Auswertung der vom pU vorgelegten neuen Daten beauftragt.

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

2 Bewertung

Der pU hat für die Studie CA209-017 mit seiner schriftlichen Stellungnahme und nach der mündlichen Anhörung Ergebnisse eines neuen Datenschnitts zum Endpunkt Gesamtüberleben sowie weitere Auswertungen zu Nebenwirkungen auf Basis unerwünschter Ereignisse vorgelegt [3-5]. Diese Daten werden nachfolgend bewertet. Abschließend wird geprüft, ob die nachgereichten Daten die Aussage der Dossierbewertung A15-32 zu Nivolumab ändern.

2.1 Daten zum Gesamtüberleben zum Datenschnitt 30.07.2015

Die Dossierbewertung A15-32 beruhte auf Analysen der Studie CA209-017 (Nivolumab versus Docetaxel) zum Datenschnitt vom 15.12.2014. Zu diesem Zeitpunkt gab es in der Studie CA209-017 noch keinen Behandlungswechsel (Therapie mit Nivolumab für Patienten im Docetaxel-Arm nach Krankheitsprogression). Nach diesem Datenschnitt vom 15.12.2014 wurde die Studie vorzeitig beendet und als Extensionsstudie weitergeführt.

Der pU hat in seiner schriftlichen Stellungnahme einen neuen Datenschnitt aus der offenen Extensionsphase vorgelegt, der die Daten zum Gesamtüberleben bis zum 30.07.2015 umfasst. Insgesamt haben bis zu diesem Datenschnitt 6 Patienten ihre Therapie von Docetaxel auf Nivolumab gewechselt. Der Datenschnitt war zwar nicht präspezifiziert, wurde jedoch auf Anforderung der Zulassungsbehörde EMA durchgeführt [6].

Die vom pU vorgelegten Daten beschränken sich auf Analysen zum Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation, Subgruppenanalysen legt der pU nicht vor. Auch Daten zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen wurden für den neuen Datenschnitt vom pU nicht vorgelegt.

In der Dossierbewertung A15-32 zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis der Ergebnisse des Datenschnitts vom 15.12.2014 eine starke Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), sodass eine separate Interpretation der Ergebnisse in diesen Gruppen notwendig war [2]. Der pU begründet den Verzicht auf die Durchführung von Subgruppenanalysen bezüglich Alter damit, dass ein Patient (von insgesamt 18 über 75-Jährigen) im Docetaxel-Arm seine Therapie auf Nivolumab gewechselt hat. Aus Sicht des pU kann dies einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis haben. Die Argumentation des pU ist jedoch nicht schlüssig. Wenn der pU argumentiert, dass bereits der Behandlungswechsel eines einzelnen Patienten in der Spätphase der Studie die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen relevant beeinflusst, dann gilt dies für die Ergebnisse in der Gesamtpopulation bei 6 Therapiewechslern ebenso, d. h., die Ergebnisse in der Gesamtpopulation zum Datenschnitt 30.07.2015 wären nicht interpretierbar.

Da die Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter im ersten Datenschnitt stark war (siehe Dossierbewertung A15-32), der 2. Datenschnitt mit etwa 6 Monaten Zeitabstand zum ersten Datenschnitt durchgeführt wurde und sich zudem die Effektschätzungen beider Datenschnitte in der Gesamtpopulation kaum unterscheiden, ist davon auszugehen, dass auch

zum 2. Datenschnitt eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter vorliegt. Eine Darstellung von Subgruppenanalysen für den 2. Datenschnitt wäre daher zur vollständigen Beurteilung der neuen Ergebnisse notwendig gewesen.

Die vom pU nachgereichten Analysen zum Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation (2. Datenschnitt) ändern die Schlussfolgerungen der Dossierbewertung A15-32 daher nicht. Die Daten des neuen Datenschnitts vom 30.07.2015 für die Gesamtpopulation sind ergänzend in Anhang A dargestellt. Mit Blick auf die Gesamtpopulation bestätigen diese das Ergebnis des ersten Datenschnitts.

2.2 Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen

In seinem Dossier hat der pU Analysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) auf Basis der 30-Tage-Nachbeobachtung nach Therapieende vorgelegt [1]. Wie in der Dossierbewertung A15-32 beschrieben, waren die Analysen für den Endpunkt SUE aufgrund des hohen Anteils an Ereignissen, die auf eine Progression der Erkrankung zurückzuführen sind, nicht verwertbar.

Der pU hat in seiner schriftlichen Stellungnahme zu SUE und schweren UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grade 3–4) neue Auswertungen vorgelegt, aus denen die Ereignisse, die vermutlich auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, ausgeschlossen wurden. Diese Analyse basiert auf einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen.

Nach der mündlichen Anhörung hat der pU darüber hinaus Ergebnisse für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grade 3–4) und Abbruch wegen UE auf Basis einer Nachbeobachtungszeit von 100 Tagen nach Therapieende vorgelegt, bei denen die Progressionsereignisse ebenfalls nicht berücksichtigt wurden. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist diese Auswertung allerdings weniger sinnvoll als die nach 30 Tagen Therapieende, weil in dem verlängerten Zeitraum gar keine Therapieabbrüche mehr auftreten konnten.

Adäquate Auswertungen für die Endpunkte zu spezifischen UE, die in der Dossierbewertung lediglich qualitativ interpretiert werden konnten, hat der pU weder für die 30- noch für die 100-Tage-Nachbeobachtung vorgelegt, obwohl in der Dossierbewertung A15-32 darauf hingewiesen wurde, dass auch diese Daten fehlen. Zudem hat der pU keine Subgruppenanalysen zu den neuen Auswertungen zu UE vorgelegt.

Insgesamt hat der pU für keinen der beiden Nachbeobachtungszeitpunkte eine vollständige Analyse zu UE vorgelegt. In der Gesamtschau des ursprünglichen Dossiers und der nachgereichten Daten ist die Datenverfügbarkeit für den Zeitpunkt 30 Tage nach Therapieende höher als für den späteren Zeitpunkt. Allerdings stellen hierfür nur die zu SUE nachgereichten Daten eine sinnvolle Ergänzung im Vergleich zur Dossierbewertung A15-32 dar: Die Daten zu schweren UE waren auch ohne Bereinigung um Progressionsereignisse sinnvoll interpretierbar, und für die nachgereichten bereinigten Analysen fehlen Subgruppen-

analysen. Für die bereinigten Auswertungen von SUE hat der pU zwar ebenfalls keine Subgruppenanalysen vorgelegt. Da sich jedoch in den unbereinigten Daten kein Beleg für eine Effektmodifikation für unterschiedliche Subgruppenmerkmale zeigte [1], wird davon ausgegangen, dass die Interpretation der bereinigten Auswertung auf Basis der Gesamtpopulation der Studie erfolgen kann.

Im vorliegenden Addendum werden daher lediglich die nachgereichten bereinigten Auswertungen für den Endpunkt SUE auf Basis der 30-Tage-Nachbeobachtung zusätzlich betrachtet. Für diese ergibt sich aus den in der Dossierbewertung A15-32 beschriebenen Gründen ein hohes Verzerrungspotenzial.

Die vom pU vorgelegten bereinigten Daten für die 100-Tage-Nachbeobachtung sind ergänzend in Anhang B dargestellt. Die Ergebnisse zeigen keine wesentliche Abweichung von denen nach 30 Tagen Nachbeobachtung.

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die um Progressionsereignisse bereinigten Auswertungen für den Endpunkt SUE zur Studie CA209-017 mit Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.

Tabelle 1: Nachgereichte, bereinigte Ergebnisse zu SUE, 30 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
CA209-017						
Nebenwirkungen						
SUE ^c	131	n. b. [7,26; n. b.] 45 (34,4)	129	2,60 [1,58; n. b.] 66 (51,2)	0,38 [0,25; 0,58]	< 0,001
a: Cox-Modell, stratifiziert nach Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein) und Region laut IVRS (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt) b: Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein) und Region laut IVRS (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt) c: ohne Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind HR: Hazard Ratio; IVRS: interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar beziehungsweise nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Für den Endpunkt SUE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von

Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel. Aufgrund der Lage des Konfidenzintervalls wird das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt als erheblich eingestuft [7].

2.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Durch die vom pU nachgereichten Analysen ergibt sich im Vergleich zur Dossierbewertung A15-32 ein zusätzlicher positiver Effekt von Nivolumab für den Endpunkt SUE mit dem Ausmaß erheblich.

Tabelle 2 fasst die Resultate, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen, unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A15-32 und des vorliegenden Addendums zusammen.

Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter <ul style="list-style-type: none"> < 75 Jahre; Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ≥ 75 Jahre; geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE; Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Therapieabbruch wegen UE; Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ schwere UE (CTCAE-Grad 3–4); Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ spezifische UE (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems); Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UE (Myalgie, periphere Neuropathie, Alopezie); Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	-
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Patienten < 75 Jahre

Für Patienten < 75 Jahre ergab sich in der Dossierbewertung A15-32 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Docetaxel. Der zusätzliche positive Effekt im Endpunkt SUE (Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Nivolumab mit dem Ausmaß erheblich) ändert diese Schlussfolgerung nicht, unterstützt sie jedoch.

Patienten ≥ 75 Jahre

Für Patienten ≥ 75 Jahre ergab sich in der Dossierbewertung A15-32 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Docetaxel. Dies war maßgeblich durch die starke Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben bedingt. Der zusätzliche positive Effekt im Endpunkt SUE (Anhaltspunkt für geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich) ändert diese Schlussfolgerung nicht, unterstützt sie jedoch.

Zusammenfassung

Die vom pU nachgereichten Daten ändern die Schlussfolgerungen der Dossierbewertung zu Nivolumab nicht.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Nivolumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist	Docetaxel	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach Vorbehandlung mit Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist	BSC	Zusatznutzen nicht belegt	

BSC: Best supportive Care; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

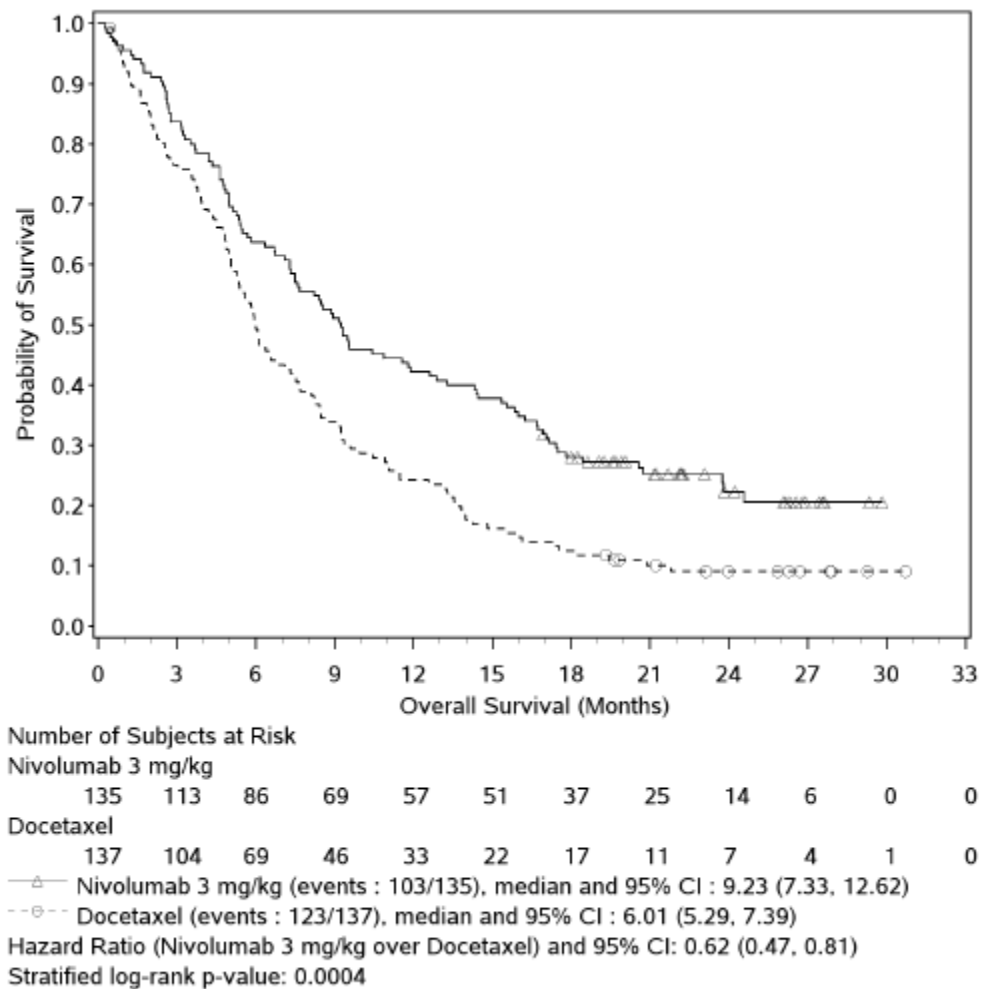
3 Literatur

1. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Nivolumab BMS): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Modul 4 B; lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 12.08.2015 [Zugriff: 28.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-925/2015-08-12_Modul4B_Nivolumab.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-32 [online]. 12.11.2015 [Zugriff: 30.11.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 338). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-32_Nivolumab-neues-AWG_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 338: Nivolumab; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-32. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bristol-Myers Squibb. Weitere Analysen zu Nivolumab (Opdivo): ergänzende Auswertungen zu Modul 4 B; lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Bristol-Myers Squibb. An open-label randomized phase III trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in previously treated advanced or metastatic squamous cell non-small cell lung cancer (NSCLC): study CA209017; addendum 02 to final clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
6. European Medicines Agency. Nivolumab BMS: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 27.07.2015 [Zugriff: 11.01.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003840/WC500190648.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

Anhang A – Ergänzende Darstellung des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt 30.07.2015 in der Studie CA209-017 (Fragestellung 1)

Tabelle 4: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Datenschnitt vom 30.07.2015) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
CA209-017						
Mortalität						
Gesamtüberleben	135	9,23 [7,33; 12,62] ^c 103 (76,3)	137	6,01 [5,29; 7,39] ^c 123 (89,8)	0,62 [0,47; 0,81] ^d	< 0,001
a: Cox-Modell, stratifiziert nach Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein) und Region laut IVRS (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt) b: Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein) und Region laut IVRS (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt) c: Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet d: ohne Zensierung der Patienten mit Treatment-Switching (insgesamt 6 Patienten im Docetaxel-Arm) HR: Hazard Ratio; IVRS: interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						



Symbols represent censored observations.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Datenschnitt 30.07.2015 (Fragestellung 1, Nivolumab versus Docetaxel)

Anhang B – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen, 100 Tage Nachbeobachtung, in der Studie CA209-017 (Fragestellung 1)

Tabelle 5: Nachgereichte, um Progressionsereignisse bereinigte Ergebnisse zu Nebenwirkungen, 100 Tage Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab		Docetaxel		Nivolumab vs. Docetaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
CA209-017						
Nebenwirkungen						
UE ^c (ergänzende Darstellung)	131	0,30 [0,26; 0,49] 124 (94,7)	129	0,16 [0,13; 0,23] 125 (96,9)	-	-
SUE ^c	131	9,56 [7,10; n. b.] 58 (44,3)	129	2,56 [1,58; 3,98] 80 (62,0)	0,44 [0,31; 0,64]	< 0,001
Therapieabbruch wegen UE ^c	131	n. b. [n. b.; n. b.] 12 (9,2)	129	n. b. [8,80; n. b.] 25 (19,4)	0,33 [0,16; 0,67]	0,002
schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) ^c	131	8,80 [4,17; n. b.] 65 (49,6)	129	0,33 [0,26; 1,18] 99 (76,7)	0,29 [0,20; 0,40]	< 0,001
a: Cox-Modell, stratifiziert nach Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein) und Region laut IVRS (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt) b: Log-rank Test, stratifiziert nach Vorbehandlung mit Paclitaxel (ja, nein) und Region laut IVRS (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt) c: ohne Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IVRS: interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar beziehungsweise nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						