

IQWiG-Berichte – Nr. 555

**Nivolumab  
(Plattenepithelkarzinom des  
Kopf-Hals-Bereichs) –  
Addendum zum Auftrag A17-24**

**Addendum**

Auftrag: A17-54  
Version: 1.0  
Stand: 25.10.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Nivolumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs) – Addendum zum Auftrag A17-24

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

09.10.2017

**Interne Auftragsnummer:**

A17-54

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:**

- Thomas Kaiser
- Catharina Brockhaus
- Natalia Wolfram

**Schlagwörter:** Nivolumab, Karzinom – Plattenepithel-, Kopf- und Halstumoren, Nutzenbewertung, NCT02105636

**Keywords:** Nivolumab, Carcinoma – Squamous Cell, Head and Neck Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02105636

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Bewertung der nachgereichten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen ...</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Bewertung der nachgereichten Subgruppenanalysen zum Merkmal         „Cetuximab-Vorthérapie“.....</b>	<b>4</b>
<b>2.3 Zusammenfassung.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>6</b>
<b>Anhang A – Vom pU nachgereichte Daten zu UEs .....</b>	<b>7</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	5
Tabelle 2: Ergebnisse für Endpunkte spezifische unerwünschte Ereignisse aus CA209-141 (MTX-Teilpopulation; 2. Datenschnitt vom 20.09.2016) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE - Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU .....	7
Tabelle 3: Ergebnisse für Endpunkte spezifische unerwünschte Ereignisse aus CA209-141 (Gesamtpopulation; 2. Datenschnitt vom 20.09.2016) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE - Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU .....	8
Tabelle 4: Ergebnisse der Interaktionstests für spezifische UE – Studie CA209-141 (MTX-Teilpopulation; 2. Datenschnitt vom 20.09.2016) - Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU.....	9
Tabelle 5: Ergebnisse der Interaktionstests für spezifische UE – Studie CA209-141 (Gesamtpopulation; 2. Datenschnitt vom 20.09.2016) - Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU.....	11
Tabelle 6: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress); 100-Tage-Nachbeobachtung) aus CA209-141 (MTX-Teilpopulation; 2. Datenschnitt vom 20.09.2016) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Langversion) - Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU .....	13
Tabelle 7: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress); 100-Tage-Nachbeobachtung) aus CA209-141 (Gesamtpopulation; 2. Datenschnitt vom 20.09.2016) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Langversion) - Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU .....	14

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MTX	Methotrexat
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.10.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-24 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ergebnisse der Studie CA209-141 vorgelegt.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung [3] sowie nach der mündlichen Anhörung [4] hat der pU weitere Daten zu dieser Studie eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen sowie den Subgruppenanalysen zur Cetuximab-Vortherapie 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**

### **2.1 Bewertung der nachgereichten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen**

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU weitere Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UEs) vorgelegt, und zwar zu folgenden 2 Themen:

- 1) Auswertungen zu weiteren spezifischen UEs
- 2) Auswertungen zu den Gesamtraten schwerer UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3 oder höher) und schwerwiegender UEs (SUEs), jeweils unter Berücksichtigung von Progressionsereignissen

Diese Daten werden in den nachfolgenden Abschnitten bewertet.

#### **Auswertungen zu spezifischen UEs**

##### ***Überlebenszeitanalysen***

Der pU hatte in seinem ursprünglichen Dossier keine Überlebenszeitanalysen für spezifische UEs vorgelegt. In der Dossierbewertung A17-24 wurde angegeben, dass angesichts der konkreten Datensituation in der Studie CA209-141 relative Risiken mit ausreichender Sicherheit zu interpretieren sind, weshalb auf dieses Effektmaß zurückgegriffen wurde.

Dessen ungeachtet hat der pU mit seiner Stellungnahme Überlebenszeitanalysen für diejenigen spezifischen UE nachgereicht, die in der Dossierbewertung A17-24 für die relevante Methotrexat[MTX]-Teilpopulation beziehungsweise die Gesamtpopulation hervorgehoben wurden [1]. Die entsprechenden Daten sind ergänzend in Tabelle 2 und Tabelle 3 in Anhang A dargestellt. Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen sind zu denen auf Basis der relativen Risiken konsistent, und die vorgelegten Daten ändern die Aussagesicherheit zu spezifischen UEs nicht. Die Schlussfolgerung der Dossierbewertung A17-24 ändert sich daher durch die nachgereichten Überlebenszeitanalysen nicht.

##### ***Subgruppenanalysen***

Der pU hatte in seinem ursprünglichen Dossier keine Subgruppenanalysen für spezifische UEs vorgelegt. Auch hierzu hat der pU Daten nachgereicht, jedoch selektiv und daher unvollständig. Diese Analysen werden daher nicht weiter betrachtet. Dessen ungeachtet zeigt sich in den vorgelegten Daten keinerlei Effektmodifikation (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5 in Anhang A).

##### ***Pneumonitis und immunvermittelte Ereignisse***

In seinem ursprünglichen Dossier hatte der pU zum spezifischen UE Pneumonitis keine Daten für die MTX-Teilpopulation vorgelegt. Diese hat er mit der Stellungnahme nachgereicht. Demnach traten unter Nivolumab bei 3 von 116 (2,6 %) Patientinnen / Patienten ein solches Ereignis auf, unter MTX trat ein solches Ereignis nicht auf (p-Wert für Gruppenunterschied:  $p = 0,368$ ; siehe auch Tabelle 2 in Anhang A). Diese Daten ändern die Schlussfolgerung der Dossierbewertung A17-24 daher nicht.



Zu immunvermittelten Ereignissen lag in der Studie CA209-141 keine patientenrelevante Operationalisierung vor (zur ausführlichen Begründung siehe Dossierbewertung A17-24 [1]). Mit seiner Stellungnahme verweist der pU lediglich auf die bereits mit dem Dossier vorgelegten Daten, neue Auswertungen mit einer relevanten Operationalisierung legt der pU zu immunvermittelten Ereignissen nicht vor.

### **Auswertungen zur den Gesamtraten schwerer UEs und SUEs, jeweils unter Berücksichtigung von Progressionsereignissen**

Für sein Dossier hat der pU neben UE-Auswertungen, die alle UEs umfassten, auch Auswertungen vorgelegt, bei denen Ereignisse, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den Progress der Grunderkrankung zurückzuführen sind, ausgeschlossen wurden. In der Studie CA209-141 wurden UEs bis 100 Tage nach Therapieende erhoben. Neben einer Auswertung, die diesen gesamten Beobachtungszeitraum umfasst, waren auch Auswertungen mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen nach Therapieende geplant.

Für die Dossierbewertung A17-24 wurden Auswertungen ohne Progress mit einer Nachbeobachtungszeit von 100 Tagen herangezogen [1]. Da für schwere UEs und SUEs Überlebenszeitanalysen zu Auswertungen mit Progress nur für eine Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen, nicht jedoch für 100 Tage vorlagen, konnte der Einfluss des konkreten Vorgehens des pU (Auswahl der nicht zu berücksichtigenden Ereignisse) für diesen Nachbeobachtungszeitraum nicht abgeschätzt werden.

Der pU hat mit der Stellungnahme die entsprechenden Auswertungen nachgereicht (siehe Tabelle 6 für die MTX-Teilpopulation sowie Tabelle 7 für die Gesamtpopulation, jeweils in Anhang A). Daraus ergibt sich jeweils kein qualitativer Unterschied zwischen der Auswertung mit beziehungsweise ohne Progress (MTX-Teilpopulation: jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis bei schweren UEs und SUEs; Gesamtpopulation: statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab bei schweren UEs, kein statistisch signifikantes Ergebnis bei SUEs).

### **Zusammenfassung**

Zusammenfassend ändern die vom pU vorgelegten weiteren Auswertungen zu UEs das Ergebnis der Dossierbewertung A17-24 zu Nivolumab nicht.

## **2.2 Bewertung der nachgereichten Subgruppenanalysen zum Merkmal „Cetuximab-Vortherapie“**

In der Dossierbewertung A17-24 wurden neben den Ergebnissen der relevanten MTX-Teilpopulation auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie CA209-141 dargestellt [1]. In der Gesamtpopulation zeigte sich dabei eine Interaktion für das Merkmal „Cetuximab-Vortherapie“, und nur in der Gruppe der nicht mit Cetuximab vorbehandelten Patientinnen und Patienten zeigte sich ein Vorteil für Nivolumab im Gesamtüberleben.

Die Cetuximab-Vorbehandlung stellt das einzige Stratifizierungsmerkmal der Studie CA209-141 dar. Aus dem Studienprotokoll der Studie lässt sich entnehmen, dass eine bekannte oder potenzielle Effektmodifikation im Gesamtüberleben durch dieses Merkmal die Rationale hierfür darstellte. Diese Annahme wurde durch das Ergebnis der Studie CA209-141 bestätigt.

Da sich innerhalb der MTX-Teilpopulation keine Interaktion für das Merkmal Cetuximab-Vorbehandlung zeigte, wurde in der mündlichen Anhörung zu Nivolumab über mögliche Interaktionen innerhalb der beiden anderen Behandlungsstrata (Docetaxel-Teilpopulation sowie Cetuximab-Teilpopulation) diskutiert [5]. Hierzu hat der pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung Auswertungen nachgereicht [4]. Diese beschränken sich gemäß der in der Anhörung geführten Diskussion auf Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben.

Aus den nachgereichten Analysen geht hervor, dass die in der Gesamtpopulation sichtbare Interaktion ( $p = 0,031$ ) vorrangig durch eine Interaktion in der Docetaxel-Teilpopulation bedingt ist ( $p = 0,047$ ). Diese Teilpopulation macht ca. 39 % der Gesamtpopulation aus. In der Cetuximab-Teilpopulation zeigt sich keine Interaktion ( $p = 0,673$ ; ca. 13 % der Gesamtpopulation), ebenso wie in der MTX-Teilpopulation ( $p = 0,622$ ; ca. 47 % der Gesamtpopulation).

Basierend auf der in der Docetaxel-Teilpopulation beobachteten Interaktion hat der pU für diese Teilpopulation Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben für das Merkmal Cetuximab-Vorbehandlung durchgeführt. Sowohl für Cetuximab-vorbehandelte als auch für nicht mit Cetuximab vorbehandelte Patientinnen und Patienten ist das Ergebnis innerhalb der Docetaxel-Teilpopulation jeweils nicht statistisch signifikant ( $p = 0,405$  für vorbehandelte,  $p = 0,095$  für nicht vorbehandelte Patienten). Allerdings legt der pU lediglich die genannten p-Werte vor. Effektschätzungen inklusive Konfidenzintervalle sowie die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven fehlen. Es bleibt daher insbesondere unklar, ob innerhalb der Docetaxel-Teilpopulation eine qualitative Interaktion mit negativer (d. h. für Nivolumab ungünstiger) Effektschätzung in der Subgruppe der mit Cetuximab vorbehandelten Patientinnen und Patienten vorliegt. Denn für diese lässt sich auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation kein Vorteil für das Gesamtüberleben ableiten.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum Subgruppenmerkmal Cetuximab-Vorbehandlung ändern die Schlussfolgerungen der Dossierbewertung A17-24 nicht, da die Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab auf der MTX-Teilpopulation basieren. Vielmehr stützen sie

angesichts der uneinheitlichen Datenlage zwischen den verschiedenen Therapieoptionen zu diesem Stratifizierungsmerkmal das Vorgehen, die Bewertung nicht auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation vorzunehmen.

### 2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab aus der Dossierbewertung A17-24 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nivolumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A17-24 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und / oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten mit einer Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie<sup>b</sup>: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</li> <li>▪ Patienten mit einer Progression mehr als 6 Monate nach einer platinbasierten Therapie: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Für diese Patientengruppe stellt Methotrexat in der Regel die einzige verbleibende zugelassene medikamentöse Therapieoption dar. In der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-141 wurde Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat untersucht. In der Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math>, übertragen werden können.  ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Leistungsstatus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 30.08.2017 [Zugriff: 06.09.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 533). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-24\\_Nivolumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-24_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 24.05.2017 [Zugriff: 07.09.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/>.
3. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 533: Nivolumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-24. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bristol-Myers Squibb. Nachreichung von Auswertungen. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nivolumab: Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 09.10.2017 [Zugriff: 20.10.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-294/2017\\_10\\_09\\_Wortprotokoll\\_Nivolumab\\_D-291.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-294/2017_10_09_Wortprotokoll_Nivolumab_D-291.pdf)

**Anhang A – Vom pU nachgereichte Daten zu UEs**

Tabelle 2: Ergebnisse für Endpunkte spezifische unerwünschte Ereignisse aus CA209-141 (MTX-Teilpopulation; 2. Datenschnitt vom 20.09.2016) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE - Tabelle aus Stellungnahme des pU

SOC bzw. PT <sup>(1)</sup>	Nivolumab N=116 Patienten mit Ereignis n (%)	MTX N=46 Patienten mit Ereignis n (%)	Nivolumab vs. MTX HR <sup>(2)</sup> [95 %-KI]
<b>UE bis 30 Tage nach Behandlungsende</b>			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	54 (46,6)	10 (21,7)	2,299 (1,169; 4,520)
Schleimhautentzündung	5 (4,3)	8 (17,4)	0,157 (0,047; 0,527)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	34 (29,3)	6 (13,0)	2,208 (0,923; 5,281)
Kopfschmerz	12 (10,3)	0	N.M.E. p = 0,0469 <sup>(3)</sup>
Pneumonitis (UE ≥ Grad 2)	3 ( 2,6)	0	N.M.E. p = 0,3683 <sup>(3)</sup>
CTC = Allgemeine Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTX = Methotrexat; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschtes Ereignis (1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet. (2) Unstratifiziertes Cox-Modell. (3) Unstratifizierter Log-rank Test.			

Tabelle 3: Ergebnisse für Endpunkte spezifische unerwünschte Ereignisse aus CA209-141 (Gesamtpopulation; 2. Datenschnitt vom 20.09.2016) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE - Tabelle aus Stellungnahme des pU

SOC bzw. PT <sup>(1)</sup>	Nivolumab N=236 Patienten mit Ereignis n (%)	Therapie nach Wahl des Arztes N=111 Patienten mit Ereignis n (%)	Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes HR <sup>(2)</sup> [95 %-KI]
<b>UE bis 30 Tage nach Behandlungsende</b>			
Alopezie	2 (0,8)	14 (12,6)	0,064 (0,015; 0,282)
Schleimhautentzündung	9 (3,8)	18 (16,2)	0,171 (0,074; 0,396)
Neutropenie (UE Grad 3–4)	1 (0,4)	8 (7,2)	<0,001 (<0,001; N.A.); 0,032 (0,003; 0,304) <sup>(3)</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UE Grad 3–4)	17 (7,2)	18 (16,2)	0,411 (0,211; 0,799)
Pneumonitis (UE ≥ Grad 2)	4 (1,7)	2 (1,8)	0,795 (0,143; 4,418)
<p>CTC = Allgemeine Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria); HR = Hazard Ratio; 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; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach vorheriger Therapie mit Cetuximab lt. IVRS.</p> <p>(3) Unstratifiziertes Cox-Modell.</p>			

Tabelle 4: Ergebnisse der Interaktionstests für spezifische UE – Studie CA209-141 (MTX-Teilpopulation; 2. Datenschnitt vom 20.09.2016)  
- Tabelle aus Stellungnahme des pU

Studie CA209-141	p-Wert des Interaktionstests <sup>(1)</sup>		
	Auswertung spezifische UE		
Subgruppe	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schleimhautentzündung	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Altersgruppe I	0,9505	0,4736	0,0840*
Altersgruppe II	0,9871	0,9926	0,9997
Altersgruppe III	0,9753	0,8853	0,2567
Geschlecht	0,9862	0,9880	0,9892
Ethnie	0,1431*	>0,9999	>0,9999
Region	0,4824	>0,9999	0,6285
ECOG Performance Status	0,5762	0,9119	0,8245
Vorherige Therapie mit Cetuximab lt. CRF	0,7944	0,9914	0,4206
Krankheitsstadium	0,0706*	0,9936	0,5409
HPV-16-Status	0,6058	0,9915	0,6304
Raucher	0,8393	0,8716	0,7083
Vorheriger chirurgischer Eingriff	0,3642	0,5134	0,9883
Vorherige Radiotherapie	0,8914	0,9937	0,9904
Lokalisation des Primärtumors	0,3277	0,8420	0,7644
Anzahl vorheriger systemischer Therapien	0,1928*	0,4443	0,5911
Anzahl vorheriger Chemotherapien im metastasierten Stadium	0,9910	0,4537	0,6297
Ansprechen auf zuletzt erhaltene Therapie	0,3629	0,9997	0,4916
Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung	0,8115	0,1016*	0,7798
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %	0,7182	0,9573	0,9881

Studie CA209-141	p-Wert des Interaktionstests <sup>(1)</sup> Auswertung spezifische UE		
Subgruppe	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schleimhautentzündung	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %	0,9635	0,9937	0,8290
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %	0,8634	0,9941	0,8855
<p>CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HPV = Humane Papillomviren; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) p-Werte zwischen <math>\geq 0,05</math> und <math>&lt; 0,20</math> werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte <math>&lt; 0,05</math> mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>			



Tabelle 5: Ergebnisse der Interaktionstests für spezifische UE – Studie CA209-141 (Gesamtpopulation; 2. Datenschnitt vom 20.09.2016) -  
Tabelle aus Stellungnahme des pU

Studie CA209-141	p-Wert des Interaktionstests <sup>(1)</sup>				
	Auswertung spezifische UE				
Subgruppe	Alopezie	Schleimhaut-entzündung	Neutropenie (UE Grad 3–4)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UE Grad 3–4)	Pneumonitis (UE ≥ Grad 2)
Altersgruppe I	0,9929	0,4108	0,9952	0,8548	0,6295
Altersgruppe II	0,9993	0,9887	0,9996	0,9832	>0,9999
Altersgruppe III	>0,9999	0,8470	>0,9999	0,7696	0,9169
Geschlecht	0,5171	0,5652	0,9994	0,6185	0,9942
Ethnie	>0,9999	>0,9999	>0,9999	0,9999	0,7205
Region	>0,9999	0,5344	>0,9999	0,4306	>0,9999
ECOG Performance Status	0,9910	0,6522	0,9943	0,6093	0,9936
Vorherige Therapie mit Cetuximab lt. CRF	0,4939	0,3104	0,9934	0,3754	0,9942
Vorgesehene Therapie nach Wahl des Arztes lt. IVRS	>0,9999	0,9968	>0,9999	0,9993	>0,9999
Krankheitsstadium	0,9993	0,6800	0,9985	0,1094*	>0,9999
HPV-16-Status	0,9927	0,1836*	0,9941	0,0900*	0,9936
Raucher	>0,9999	0,6912	>0,9999	0,7027	0,8820
Vorheriger chirurgischer Eingriff	0,9992	0,1508*	0,9937	0,2036	0,9954
Vorherige Radiotherapie	0,9932	0,9900	0,9936	0,3321	0,9946
Lokalisation des Primärtumors	0,9292	0,5655	>0,9999	0,7213	0,9570
Anzahl vorheriger systemischer Therapien	0,5530	0,5688	>0,9999	0,9960	>0,9999

Studie CA209-141	p-Wert des Interaktionstests <sup>(1)</sup>				
	Auswertung spezifische UE				
Subgruppe	Alopezie	Schleimhaut-entzündung	Neutropenie (UE Grad 3-4)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UE Grad 3-4)	Pneumonitis (UE ≥ Grad 2)
Anzahl vorheriger Chemotherapien im metastasierten Stadium	0,8567	0,8113	>0,9999	0,4243	>0,9999
Ansprechen auf zuletzt erhaltene Therapie	0,9944	0,9913	0,9952	0,6496	0,9955
Dauer von der Diagnose bis zur Randomisierung	0,9932	0,0855*	0,9951	0,1532*	0,6204
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %	0,9942	0,9031	0,9996	0,6179	0,9952
PD-L1-Status mit Grenzwert 5 %	0,9940	0,2959	0,9995	0,3609	0,9951
PD-L1-Status mit Grenzwert 10 %	0,9939	0,9884	0,9997	0,3776	0,9955
<p>CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; CTC = Allgemeine Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria); HPV = Humane Papillomviren; IVRS = Interactive Voice Response System; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) p-Werte zwischen <math>\geq 0,05</math> und <math>&lt; 0,20</math> werden mit einem Stern markiert (Hinweis auf eine Interaktion), p-Werte <math>&lt; 0,05</math> mit zwei Sternen (Beleg für eine Interaktion).</p>					

Tabelle 6: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress); 100-Tage-Nachbeobachtung) aus CA209-141 (MTX-Teilpopulation; 2. Datenschnitt vom 20.09.2016) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Langversion) - Tabelle aus Stellungnahme des pU

UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende	Nivolumab				Methotrexat				Nivolumab vs. Methotrexat		
	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 <sup>(1)</sup> (95 %-KI)	p-Wert <sup>(2)</sup>	AD in Monaten
Jegliches UE	116	115 (99,1)	1 (0,9)	0,26 (0,16; 0,39)	46	45 (97,8)	1 (2,2)	0,18 (0,07; 0,26)	0,802 (0,566; 1,135)	0,2058	0,08
UE Grad 3-4	116	76 (65,5)	40 (34,5)	2,89 (1,97; 4,14)	46	33 (71,7)	13 (28,3)	1,87 (0,89; 2,79)	0,687 (0,453; 1,042)	0,0737	1,02
schwer-wiegende UE	116	80 (69,0)	36 (31,0)	3,04 (1,87; 4,80)	46	37 (80,4)	9 (19,6)	2,71 (1,68; 3,98)	0,724 (0,486; 1,077)	0,1062	0,33
Therapie-abbruch wegen UE	116	25 (21,6)	91 (78,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	46	10 (21,7)	36 (78,3)	N.A. (5,32; N.A.)	0,887 (0,422; 1,866)	0,7516	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.  
(2) Unstratifizierter Log-rank Test.

Tabelle 7: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress); 100-Tage-Nachbeobachtung) aus CA209-141 (Gesamtpopulation; 2. Datenschnitt vom 20.09.2016) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Langversion) - Tabelle aus Stellungnahme des pU

UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende	Nivolumab				Therapie nach Wahl des Arztes				Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes		
	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 <sup>(1)</sup> (95 %-KI)	p-Wert <sup>(2)</sup>	AD in Monaten
Jegliches UE	236	233 (98,7)	3 (1,3)	0,26 (0,16; 0,36)	111	110 (99,1)	1 (0,9)	0,16 (0,10; 0,26)	0,721 (0,572; 0,908)	0,0037	0,10
UE Grad 3-4	236	150 (63,6)	86 (36,4)	2,79 (1,97; 4,14)	111	89 (80,2)	22 (19,8)	1,74 (1,28; 2,10)	0,606 (0,464; 0,792)	0,0002	1,05
schwer-wiegende UE	236	160 (67,8)	76 (32,2)	3,06 (2,10; 4,50)	111	85 (76,6)	26 (23,4)	2,96 (1,97; 3,65)	0,774 (0,592; 1,011)	0,0593	0,10
Therapie-abbruch wegen UE	236	61 (25,8)	175 (74,2)	20,50 (18,20; N.A.)	111	25 (22,5)	86 (77,5)	N.A. (9,17; N.A.)	1,017 (0,633; 1,633)	0,9430	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach vorheriger Therapie mit Cetuximab lt. IVRS.  
(2) Log-rank Test stratifiziert nach vorheriger Therapie mit Cetuximab lt. IVRS.