Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (IMFINZI®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **9**
Abkürzungsverzeichnis ... **10**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **16**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 17
4.2 Methodik ... 26
4.2.1 Fragestellung ... 26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 28
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 29
4.2.3.2 Bibliografische Recherche ... 30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss ... 32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 36
4.2.5.3 Metaanalysen ... 46
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 58
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 59
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 74
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 75
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 76
4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben - RCT ... 79

4.3.1.3.1.2 Morbidität: EFS – RCT ... 83
4.3.1.3.1.3 Morbidität: Rezidive (DFS und Rezidivraten) – RCT ... 88
4.3.1.3.1.4 Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) – RCT ... 92
4.3.1.3.1.5 Morbidität: EORTC QLQ-STO22 – RCT ... 98
4.3.1.3.1.6 Morbidität: EORTC QLQ-IL38 – RCT ... 104
4.3.1.3.1.7 Morbidität: EQ-5D VAS – RCT ... 107
4.3.1.3.1.8 Morbidität: PGIS – RCT ... 111
4.3.1.3.1.9 Morbidität: PGIC – RCT ... 115
4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) – RCT ... 119
4.3.1.3.1.11 Sicherheit: PGITT – RCT ... 122
4.3.1.3.1.12 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 126
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 146
4.3.1.3.2.1 Mortalität: Gesamtüberleben – Subgruppen ... 157
4.3.1.3.2.2 Morbidität: EFS – Subgruppen ... 157
4.3.1.3.2.3 Morbidität: Rezidive (DFS und Rezidivraten) – Subgruppen ... 158
4.3.1.3.2.4 Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) – Subgruppen ... 158
4.3.1.3.2.5 Morbidität: EORTC QLQ-STO22 – Subgruppen ... 159
4.3.1.3.2.6 Morbidität: EORTC QLQ-IL38 – Subgruppen ... 160
4.3.1.3.2.7 Morbidität: EQ-5D VAS – Subgruppen ... 160
4.3.1.3.2.8 Morbidität: PGIS – Subgruppen ... 161
4.3.1.3.2.9 Morbidität: PGIC – Subgruppen ... 161
4.3.1.3.2.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) – Subgruppen 162
4.3.1.3.2.11 Sicherheit: PGITT – Subgruppen ... 163
4.3.1.3.2.12 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen ... 163
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 164
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 164
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 165
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 165
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 166
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 166
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 169
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 169
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 169
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 170
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 171
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 171
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 172
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 173
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 173
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 174
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 174

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 175
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 176
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 176
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 176
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 177
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 185
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 185
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 185
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 185
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 186
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 186
4.6 Referenzliste 188
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche 194
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 199
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) 202
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) 205
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 233
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 253
Anhang 4-G : Liste der separaten Anhänge 275

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 18
Tabelle 4-2: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des Medizinischen Nutzens und Zusatznutzens 28
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-11: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-12: Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-15: Operationalisierung vom Endpunkt Gesamtüberleben 80
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-18: Operationalisierung vom Endpunkt EFS 83
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt EFS (Einzelereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-22: Operationalisierung vom Endpunkt Rezidive (DFS und Rezidivraten) 88
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rezidive (DFS und Rezidivraten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 89
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 90
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-26: Operationalisierung vom Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)..... 92
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-30: Operationalisierung vom Endpunkt EORTC QLQ-STO22..... 98
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 99
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Rücklaufquoten des EORTC QLQ-STO22 und IL38 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-STO22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 101
Tabelle 4-34: Operationalisierung vom Endpunkt EORTC QLQ-IL38..... 104
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-IL38 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 105
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-IL38 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 106
Tabelle 4-37: Operationalisierung vom Endpunkt EQ-5D VAS 107
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Rücklaufquoten des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 110
Tabelle 4-41: Operationalisierung vom Endpunkt PGIS 111
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 112

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Rücklaufquoten des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 113
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114
Tabelle 4-45: Operationalisierung vom Endpunkt PGIC ... 115
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 116
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Rücklaufquoten des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 117
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 118
Tabelle 4-49: Operationalisierung vom Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) ... 119
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 120
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 121
Tabelle 4-52: Operationalisierung vom Endpunkt PGITT ... 122
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGITT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 123
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Rücklaufquote des PGITT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 124
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGITT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 125
Tabelle 4-56: Operationalisierung vom Endpunkt UE ... 126
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 127
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 129
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE mit CTCAE-Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 137
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 139
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 141
Tabelle 4-63: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 148

Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MATTERHORN 150
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Rezidive (Rezidivraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-STO22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-IL38 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGITT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 166
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 166
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 167
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 167
Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 168
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 170
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 171
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 171
Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 172

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 174
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 175
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 178
Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 185
Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MATTERHORN (D910GC00001)..... 234
Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MATTERHORN..... 254

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 82

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 86

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 91

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 97

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung EORTC QLQ-STO22 Mundtrockenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 103

Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie MATTERHORN (Datenschnitt vom 01.09.2025)..... 252

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Adenocarcinoma of the Esophagogastric junction)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AST	Aspartataminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BICR	Verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung (Blinded Independent Central Review)
CL	Clearance
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Anti-Cytotoxic T-Lymphocyte-associated protein 4
DCO	Datenschnitt (Data Cut-Off)
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.

Abkürzung	Bedeutung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	European Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronische CRF
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-IL38	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Item Library 38
EORTC QLQ-STO22	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5 Levels
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FAS	Full Analysis Set
FLOT	5-Fluorouracil+Leucovorin+Oxaliplatin+Docetaxel
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Magenkrebs (Gastric Cancer)
GCP	Good Clinical Practice
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction)

Abkürzung	Bedeutung
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
HBsAg	HBV-Oberflächenantigen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
i. v.	Intravenös
IA	Interimsanalyse
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IHC	Immunohistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention To Treat
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTP	Multiple Testing Procedure
MW	Mittelwert
N	Anzahl Patient:innen in der Analyse
n	Anzahl Patient:innen mit Ereignis
NA	Nicht verfügbar (Not Available)
NC	Nicht berechenbar (Not Calculable)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

Abkürzung	Bedeutung
NE	Nicht schätzbar (Not Estimable)
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
pCR	Pathologisch komplettes Ansprechen (pathological Complete Response)
PD-1	Programmed Death 1
PD-L	Programmed Death-Ligand
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PGITT	Patient Global Impression of Treatment Tolerability
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q4W	Alle vier Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
RTSM	Randomization and Trial Supply Management
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Sicherheitsanalyseset
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TAP	Tumor Area Positivity

Abkürzung	Bedeutung
TB	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) umfasst Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Die Abkürzung GEJ bezeichnet den gastroösophagealen Übergang und wird nachfolgend verwendet, sofern die Lokalisation gemeint ist oder Karzinome aller histologischen Subtypen zusammengefasst werden. Für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs im Sinne der durch das AWG definierten Entität, wird die Abkürzung AEG verwendet.

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans* und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie (5-Fluorouracil+Leucovorin +Oxaliplatin+Docetaxel) als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer Durvalumab-Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Adenocarcinoma of the Esophagogastric junction, AEG) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) FLOT-Chemotherapie bestimmt.

Datenquellen

In den Recherchen gemäß Vorgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde die zulassungsrelevante Phase-III-Studie MATTERHORN (D910GC00001) als einzige bewertungsrelevante Studie für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert. Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, internationale, kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer Durvalumab-Monotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer Placebo-Monotherapie.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um für die Nutzenbewertung geeignete Evidenz mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren, wurde nach Studienberichten, Vollpublikationen und relevanten Ergebnissen aus Studienregistereinträgen gesucht, die den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Anhang 4-E) genügen und für die Beantwortung der Fragestellung relevante Primärdaten enthielten. Die vordefinierten Ein- und

Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Durvalumab im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, patientenberichtete Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F.

Jeder der betrachteten Endpunkte wurde als valide und direkt patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Die Studie MATTERHORN ist eine gemäß International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP) durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) der Phase III und entspricht grundsätzlich der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichsten Evidenzstufe für eine RCT.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) werden die Ergebnisse der Studie MATTERHORN herangezogen (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN	**Durvalumab+FLOT (N = 474)[a]**		**Placebo+FLOT (N = 474)[a]**		**Effekt-schätzer**	**Wahrscheinlich-keit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR/RR [95 %-KI] p-Wert**	
Mortalität						
Gesamtüberleben	160 (33,8)	NE [NE; NE]	192 (40,5)	NE [NE; NE]	HR: **0,78 [0,63; 0,96] 0,0213**	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität						
EFS	180 (38,0)	51,6 [51,6; NE]	226 (47,7)	37,1 [28,8; NE]	HR: **0,72 [0,59; 0,88] 0,0010**	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Rezidive						
DFS	97 (28,6)	NE [NE; NE]	124 (38,4)	NE [NE; NE]	HR: **0,71 [0,54; 0,92] 0,0105**	
Rezidivraten	97 (28,6)	NA	124 (38,4)	NA	RR: **0,74 [0,59; 0,92] 0,0055**	

Studie MATTERHORN	Durvalumab+FLOT (N = 474)[a]		Placebo+FLOT (N = 474)[a]		Effekt-schätzer	Wahrscheinlich-keit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR/RR [95 %-KI] p-Wert	
Patientenberichtete Morbidität						
EORTC QLQ-C30 Diarrhö (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	314 (66,2)	1,6 [1,3; 4,5]	293 (61,8)	4,6 [4,1; 5,1]	HR: **1,20 [1,03; 1,41] 0,0277**	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-STO22 Mundtrockenheit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	265 (55,9)	5,1 [4,6; 5,6]	244 (51,5)	5,9 [5,2; 6,3]	HR: **1,21 [1,01; 1,44] 0,0393**	
Sicherheit						
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	367 (77,3)	NA	354 (75,5)	NA	RR: 1,02 [0,95; 1,10] 0,5189	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	231 (48,6)	NA	207 (44,1)	NA	RR: 1,10 [0,96; 1,27] 0,1661	
Therapieabbruch aufgrund von UE	143 (30,1)	NA	107 (22,8)	NA	RR: **1,32 [1,07; 1,64] 0,0110**	

Datenschnitt: 01.09.2025

a: Für alle Analysen zur Mortalität und Morbidität wird das FAS herangezogen (Durvalumab+FLOT (N = 474), Placebo+FLOT (N = 474)) mit Ausnahme der Analysen zum Endpunkt Rezidive, wofür das R0-Resektionsanalyseset verwendet wird (Durvalumab+FLOT (N = 339), Placebo+FLOT (N = 323)). Für die Sicherheit wird das SAS herangezogen (Durvalumab+FLOT (N = 475), Placebo+FLOT (N = 469)).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab+FLOT im Vergleich zu Placebo+FLOT statistisch signifikant um 22 % reduziert (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,78 [0,63; 0,96]; p = 0,0213). Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren 33,8 % (160 Patient:innen) im Durvalumab+FLOT-Arm im Vergleich zu 40,5 % (192 Patient:innen) im Placebo+FLOT-Arm verstorben.

Für die Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche und klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens und somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Für das EFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Durvalumab+FLOT gegenüber Placebo+FLOT vor (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,59; 0,88]; p = 0,0010). Das Risiko eines EFS-Ereignisses war im Durvalumab+FLOT-Arm im Vergleich zum Placebo+FLOT-Arm um 28 % reduziert. Zum Zeitpunkt der Analyse hatten 38,0 % (180 Patient:innen) im Durvalumab+FLOT-Arm im Vergleich zu 47,7 % (226 Patient:innen) im Placebo+FLOT-Arm ein EFS-Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis war im Durvalumab+FLOT-Arm mit 51,6 Monaten deutlich länger als im Placebo+FLOT-Arm mit 37,1 Monaten.

Darüber hinaus war unter einer Behandlung mit Durvalumab die Rate an pathologisch komplettem Ansprechen (pathological Complete Response, pCR)[1] bzw. das komplette histopathologische Ansprechen substanziell erhöht. Die Chance, dass die Patient:innen ein pCR erreichten, war im Durvalumab+FLOT-Arm etwa dreimal so groß wie im Placebo+FLOT-Arm (Odds Ratio (OR) [95 %-KI]: 3,08 [2,03; 4,67]; p < 0,001) und zeigte sich auch für die deutsche Studienpopulation (Durvalumab+FLOT: N = 47; Placebo+FLOT: N = 70; OR [95 %-KI]: 2,88 [1,13; 7,35]) (1, 2). In mehreren Studien konnte eine klare Korrelation von histopathologischem Ansprechen und einem verbesserten Gesamtüberleben festgestellt werden (3-7).

Rezidive (DFS und Rezidivraten)

Nach einer R0-Resektion sind die Patient:innen tumorfrei. Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Rezidivs bedeutet für die Patient:innen, dass der Heilungsversuch durch den primären, kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Die Vermeidung von Rezidiven stellt folglich ein zentrales Therapieziel in der vorliegenden Therapiesituation dar und ist unmittelbar patientenrelevant (8).

Für das krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS) lag ein statistisch signifikanter Vorteil unter einer Behandlung mit Durvalumab+FLOT gegenüber Placebo+FLOT vor (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,92]; p = 0,0105). Das Risiko eines DFS-Ereignisses war im Durvalumab+FLOT-Arm im Vergleich zum Placebo+FLOT-Arm um 29 % reduziert. Zum Zeitpunkt der Analyse hatten 28,6 % (97 Patient:innen) im Durvalumab+FLOT-Arm im Vergleich zu 38,4 % (124 Patient:innen) im Placebo+FLOT-Arm ein DFS-Ereignis. Der Median wurde in keinem der beiden Arme erreicht.

Auch das relative Risiko (RR) ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben war unter einer Behandlung mit Durvalumab+FLOT um 26 % niedriger als unter der Behandlung mit Placebo+FLOT (RR [95 %-KI]: 0,74 [0,59; 0,92]; p = 0,0055).

[1] Die pCR-Rate ist definiert als Anteil an Patient:innen ohne vitale Tumorzellen im resezierten Gewebe und wurde durch einen zentralen pathologischen Review bewertet.

Zusammenfassend erhöht die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie die Chance der Patient:innen auf eine vollständige Heilung, indem sie das Risiko für ein Scheitern der kurativen Therapie statistisch signifikant reduziert. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen bestätigen diese konsistente Wirksamkeit von Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie unabhängig von der Tumorlokalisation im Magen oder im gastroösophagealen Übergang (Gastroesophageal Junction, GEJ[2]). Die klinischen Vorteile dieser Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie wurden von der European Society for Medical Oncology (ESMO) auf der Skala für kurative Therapie-Settings mit dem höchstmöglichen Score von A bewertet (9). Aufgrund dieser bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des EFS sowie zentraler Therapieziele im vorliegenden AWG ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie.

Morbidität: Patientenberichtete Endpunkte

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) und EORTC QLQ-STO22

Der European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und das Erweiterungsmodul EORTC QLQ-Stomach 22 (-STO22) für das Magenkarzinom sind patientenberichtete validierte Messinstrumente (10, 11). Die unmittelbare Patientenrelevanz, der mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 erhobenen Symptomatik, wurde zuvor vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA für Patient:innen mit Magenkarzinom oder AEG bestätigt (12-14).

Für den EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich des Symptoms Diarrhö für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+FLOT im Vergleich zu Placebo+FLOT (HR [95 %-KI]: 1,20 [1,03; 1,41]; p = 0,0277). Im Durvalumab+FLOT-Arm betrug die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung 1,6 Monate, im Placebo+FLOT-Arm 4,6 Monate.

Beim EORTC QLQ-STO22 ergab sich für die Symptomskala Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Durvalumab+FLOT (HR [95 %-KI]: 1,21 [1,01; 1,44]; p = 0,0393). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung war mit 5,1 Monaten im Durvalumab+FLOT-Arm nur geringfügig verkürzt gegenüber der im Placebo+FLOT-Arm mit 5,9 Monaten.

In den Sicherheitsanalysen zeigte sich weder für den bevorzugten Begriff (Preferred Term, PT) Diarrhö noch den PT Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil an Therapieabbrüchen aufgrund des PT Diarrhö (1,3 % bzw. 1,5 %) oder PT Mundtrockenheit (0,2 % bzw. 0 %) war zudem sehr gering, sodass beide Symptome in der Studie MATTERHORN als nicht schwerwiegend bzw. nicht schwer

[2] Die Bezeichnung GEJ entspricht der präspezifizierten Subgruppenbezeichnung. Die Studie MATTERHORN umfasst ausschließlich Patient:innen mit Adenokarzinom des GEJ (AEG).

eingestuft wurden. Insbesondere Diarrhö ist eine bekannte und in der Regel gut behandelbare Nebenwirkung unter Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie (15).

Insgesamt ist für die Endpunktkategorie patientenberichtete Morbidität ein **Zusatznutzen nicht belegt.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus)

Mithilfe der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfassten die Patient:innen ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität. Eine Verbesserung bzw. Verschlechterung dieser ist patientenrelevant (16).

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der Behandlung mit Durvalumab+FLOT im Vergleich zu Placebo+FLOT. Da Durvalumab in der Studie MATTERHORN neoadjuvant und adjuvant zusätzlich zum bisherigen Therapiestandard der FLOT-Chemotherapie eingesetzt wurde, gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie im Vergleich zu Placebo, ist – neben einer verbesserten Wirksamkeit – der gleichzeitige Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen besonders hervorzuheben.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **nicht belegt**.

Sicherheit

Die Patientenrelevanz von unerwünschten Ereignissen (UE) ist unbestritten und wird bereits durch die Anforderungen an das Design und die Durchführung von klinischen Studien sowie die Berichterstattung über klinische Studien gemäß ICH unterstrichen (17, 18).

Für die Gesamtraten der schwerwiegenden UE (SUE) sowie der schweren UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥3 zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail lag bei den SUE und den schweren UE in der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie bei den schweren UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Durvalumab+FLOT vor. Hinsichtlich der Gesamtraten lag nur für die Therapieabbrüche aufgrund von UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+FLOT im Vergleich zu Placebo+FLOT vor (RR: [95 %-KI]: 1,32 [1,07; 1,64]; p = 0,0110).

Die gastrointestinalen Ereignisse aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind bei der Anwendung von Immunonkologika in Kombination mit einer Chemotherapie bereits über viele Jahre bekannt und können von fachkundigen Ärzt:innen überwiegend gut behandelt werden. Über den gesamten Studienverlauf ist das häufigere Auftreten von UE im Interventionsarm zu erwarten, da nach

Beendigung der FLOT-Behandlung nur noch Durvalumab als aktive Substanz verabreicht und gegen Placebo verglichen wird.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie Sicherheit **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Patient:innen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder AEG ist die Prognose trotz der bestehenden kurativen Therapieintention aufgrund der hohen Rezidivraten und einem verkürzten Gesamtüberleben ungünstig. Nach einer perioperativen FLOT-Chemotherapie ist nur ca. jede/r zweite Patient:in mit Adenokarzinom des Magens oder AEG nach fünf Jahren noch am Leben (die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 51 %) und ca. jede/r dritte Patient:in erfährt ein Wiederauftreten der Erkrankung (die Rezidivrate liegt bei bis zu 37 %), wobei die meisten Rezidive innerhalb des ersten Jahres auftreten (19, 20).

Es besteht weiterhin ein großer Bedarf an effektiven neuen Therapien, um die Wahrscheinlichkeit einer Heilung und eines längeren Überlebens zu erhöhen. Umso bedeutender ist es, dass mit Durvalumab nun der erste zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitor zur perioperativen Behandlung des resezierbaren Adenokarzinoms des Magens oder AEG zur Verfügung steht. Für die betroffenen Patient:innen stellt dies nach vielen Jahren gleichbleibender Therapiemöglichkeiten die erste wesentliche therapeutische Innovation seit der Etablierung der perioperativen FLOT-Chemotherapie dar.

Die Ergebnisse der pivotalen Studie MATTERHORN zeigen den eindrücklichen und beträchtlichen Vorteil einer perioperativen Therapie aus Durvalumab in Kombination mit einer FLOT-Chemotherapie gegenüber der alleinigen Behandlung mit FLOT-Chemotherapie. Unter Durvalumab+FLOT wurde das Risiko zu versterben um 22 % und das Risiko eines EFS-Ereignisses, das mit dem Scheitern der kurativen Therapie gleichzusetzen ist, um 28 % statistisch signifikant und klinisch relevant reduziert. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, war um 29 % niedriger als im Vergleichsarm. Die pCR-Rate, als Maß für das histopathologische Ansprechen, war unter Durvalumab+FLOT zudem mit 19,2 % deutlich höher als unter Placebo+FLOT mit 7,2 % (1).

Für betroffene Patient:innen bedeuten diese Ergebnisse klinisch hoch relevante Vorteile: In der neoadjuvanten Therapiephase erhöht Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie den Anteil an Patient:innen mit einem pCR und damit ohne vitale Tumorzellen im resezierten Gewebe. Das verbesserte, mehr als doppelt so hohe komplette histopathologische Ansprechen (Durvalumab+FLOT 19,2 % vs. Placebo+FLOT 7,2 %) verdeutlicht die hohe antitumorale Wirksamkeit von Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie in der neoadjuvanten Phase. In der sich anschließenden adjuvanten Therapiephase senkt Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie effektiv das Risiko für ein Wiederauftreten der Erkrankung oder zu versterben – sogar über den Hochrisikozeitraum von einem Jahr hinaus. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit einer Heilung und damit eine Verlängerung des Gesamtüberlebens substanziell erhöht.

Über die gesamte perioperative Behandlung hinweg profitieren die Patient:innen von der Durvalumabgabe: Die Vorteile in der neoadjuvanten und adjuvanten Phase führen zu einer verbesserten Tumorkontrolle und erhöhen somit die Heilungschancen sowie die Wahrscheinlichkeit eines langfristigen Behandlungserfolgs. Der statistisch signifikante Vorteil beim Gesamtüberleben wird hier in einer Indikation im frühen Krankheitsstadium mit kurativer Therapieintention erreicht – ein Aspekt, der besonders hervorzuheben ist, da dieser Vorteil bereits zum Zeitpunkt der finalen Analyse gezeigt wurde. In dieser Indikation mit kurativer Therapieintention leben die betroffenen Patient:innen oft länger als in einer palliativen Behandlungssituation und das Erreichen einer statistischen Signifikanz beim Gesamtüberleben ist innerhalb der begrenzten Studiendauer bis zur finalen Analyse und bei der vorliegenden Anzahl an Patient:innen in der Regel nur für hochpotente Prüfinterventionen erreichbar.

Die beschriebenen substanziellen Wirksamkeitsvorteile führten zu keinem Unterschied bei der Lebensqualität zwischen beiden Therapiearmen. Neben der Lebenszeitverlängerung wird der Erhalt der Lebensqualität als ein wichtiges Therapieziel in der Leitlinie zum Magenkarzinom erwähnt (3). Das Sicherheitsprofil spiegelte die Verwendung der eingesetzten Substanzen wider, erwies sich als gut handhabbar und zeigte keine neuen Sicherheitssignale. Diese Aspekte sind besonders relevant, da der Durvalumab-Interventionsarm nach Abschluss der FLOT-Behandlung in der adjuvanten Phase nur noch gegen Placebo und nicht gegen eine weitere aktive Substanz verglichen wurde. Folglich profitieren betroffene Patient:innen von der signifikant erhöhten Wirksamkeit von Durvalumab ohne dabei Einbußen in der Lebensqualität zu erfahren.

Die hohe klinische Relevanz spiegelt sich auch in den Bewertungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften wider. Basierend auf diesen Effekten hat die ESMO die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Therapie, gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie, in der Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) mit dem Score A bewertet. Diese Bewertung entspricht dem höchsten Bewertungsgrad für kurative Therapie-Settings und damit einer substanziellen Verbesserung (9). Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Studie MATTERHORN wurde Durvalumab bereits vor der Zulassung als Ergänzung zur FLOT-Chemotherapie für Patient:innen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder AEG in den deutschen Onkopedia-Leitlinien empfohlen und stellt den neuen Therapiestandard für diese Patient:innen dar (21, 22). Dass die überzeugenden Ergebnisse der Studie MATTERHORN sich, insbesondere aufgrund der großen deutschen Studienpopulation von über 12 %, nahtlos auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, bestätigt den direkten Wert der Therapie für den deutschen Versorgungsalltag.

Für betroffene Patient:innen bedeutet die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie eine bisher nicht erreichte, nachhaltige und deutliche Verbesserung der Aussicht auf Heilung einhergehend mit einem signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben und ohne Einbußen in der Lebensqualität. Die Therapie mit Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie ist somit ein wesentlicher klinischer Fortschritt, der die Prognose der Patient:innen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder AEG deutlich verbessert.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ergibt sich für Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie gegenüber einer perioperativen FLOT-Chemotherapie ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder AEG im Vergleich zur zVT bestimmt.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patient:innen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder AEG.

Intervention

Durvalumab wird gemäß Fachinformation neoadjuvant und adjuvant in Kombination mit FLOT-Chemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie verabreicht (15):

- Neoadjuvante Phase: Durvalumab in einer Dosierung von 1.500 mg in Kombination mit FLOT-Chemotherapie alle vier Wochen (Q4W) für bis zu zwei Zyklen vor der Operation oder bis zur Krankheitsprogression, die eine kurative Therapie ausschließt, oder inakzeptablen Toxizität

- Adjuvante Phase: Durvalumab 1.500 mg mit FLOT-Chemotherapie Q4W für bis zu zwei Zyklen und danach 1.500 mg Q4W als Monotherapie für bis zu zehn Zyklen, für insgesamt bis zu zwölf Zyklen nach der Operation oder bis zur Progression, zum Rezidiv oder zur inakzeptablen Toxizität

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Eine perioperative FLOT-Chemotherapie stellt für alle Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet die zVT dar.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung erfolgt auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu den folgenden patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (EFS, Rezidive, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EORTC QLQ-Item Library 38 (-IL38), EuroQol 5 Dimensions Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS), Patient Global Impression of Severity (PGIS) und Patient Global Impression of Change (PGIC)), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und Sicherheit (Patient Global Impression of Treatment Tolerability (PGITT) und UE).

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung werden die Daten der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie MATTERHORN herangezogen.

Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgt im Vergleich zu perioperativer FLOT-Chemotherapie.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Um relevante Studien zur Beantwortung der Fragestellung im Abschnitt 4.2.1 zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien zur Durchführung systematischer Recherchen definiert. Diese werden nachfolgend tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 4-2: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des Medizinischen Nutzens und Zusatznutzens

Nr.	Kriterium	Einschluss (E)[a]	Ausschluss (A)
1	Population	Erwachsene mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder AEG; neoadjuvante und adjuvante Behandlung	Population nicht wie definiert
2	Intervention	Durvalumab neoadjuvant und adjuvant in Kombination mit FLOT-Chemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie gemäß Fachinformation (15)	Abweichende Behandlung
3	Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)	FLOT neoadjuvant und adjuvant (23)	Abweichende Vergleichstherapie
4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt	Kein patientenrelevanter Endpunkt
5	Studiendauer	Keine Einschränkung	–
6	Studientyp	RCT	Keine RCT

Nr.	Kriterium	Einschluss (E)[a]	Ausschluss (A)
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	Keine Dokumente mit Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien, insbesondere: Abstracts, Kongressberichte oder narrative Sekundärpublikation (z. B. Review), oder Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
8	Sprache	Deutsch oder Englisch	Nicht in Deutsch oder Englisch verfügbar
a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde in allen vorgegebenen Datenbanken nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt.

Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit dem Datum der Suche erfolgt in Anhang 4-A. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wird in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen werden in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische Studienregistersuche wurde in den vorgegebenen Datenbanken nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt.

Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit Datum und Trefferzahl erfolgt in Anhang 4-B. Das Ergebnis der systematischen Suche in den Studienregistern wird in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die ausgeschlossenen Registereinträge werden im Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[3]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

[3] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurde die Internetseite des G-BA mittels der Suchbegriffe Durvalumab, IMFINZI® sowie der Synonyme MEDI4736, MEDI-4736, (MEDI 4736) und 1428935-60-7 durchsucht (Suchzeitpunkt: 02.06.2026). Die verwendeten Suchbegriffe wurden als Synonym für relevante Studien verwendet. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die im Zuge der systematischen Recherchen identifizierten Publikationen bzw. Einträge wurden anhand des Abstracts bzw. des Registereintrags von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Hierbei wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt. Potenziell relevante Publikationen wurden anschließend im Volltext gesichtet und entsprechend dem Studienpool zugewiesen oder unter Angabe eines Ausschlussgrunds verworfen. Identifizierte Mehrfachnennungen wurden jeweils auf einen Treffer reduziert. Diskrepanzen hinsichtlich der Relevanz einzelner Publikationen oder Registereinträge wurden im Konsens durch Diskussion oder durch Hinzuziehen einer dritten Person gelöst. Nach weiteren Informationen zu identifizierten Studien wurde anschließend auch im Studienregister der European Medicines Agency (EMA) sowie auf der Internetseite des G-BA gesucht.

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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte sowie des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene für die Studie MATTERHORN. Hierzu wurden, sofern möglich, Angaben des klinischen Studienprotokolls (Clinical Study Protocol, CSP), des statistischen Analyseplans (SAP) und des klinischen Studienberichts (Clinical Study Report, CSR) miteinander verglichen (1, 24-26). Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach den Vorgaben des G-BA und des IQWiG (27, 28). Die Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dargestellt.

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)[4]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[5] beziehungsweise STROBE-Statements[6] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

[4] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[5] 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.
[6] 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.

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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Informationen zum Design und der Methodik wurden aus dem CSP, dem SAP und dem CSR der Studie MATTERHORN entnommen (1, 24-26). Die Beschreibung erfolgte anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements und ist inklusive der Darstellung des Patientenflusses in Anhang 4-E hinterlegt.

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 (zum Beispiel 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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Patientencharakteristika

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten der doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie MATTERHORN. Alle Endpunkte – mit Ausnahme des Endpunkts Rezidive und der Endpunkte zur Sicherheit – werden auf Basis der Gesamtpopulation (Full Analysis Set, FAS) analysiert. Für die Auswertung des Endpunkts Rezidive (DFS und Rezidivraten wird das R0-Resektionsanalyseset und für die Endpunkte zur Sicherheit das Sicherheitsanalyseset (SAS) herangezogen.

Patient:innen wurden im Rahmen der Studie MATTERHORN anhand folgender Faktoren stratifiziert:

- Region (Asien vs. Nicht-Asien)
- Klinischer Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ)
- Programmed Death-Ligand (PD-L) 1-Status Tumor Area Positivity (TAP) ≥1 % vs. TAP <1 %)

Folgende Patientencharakteristika wurden zur Charakterisierung der eingeschlossenen Patient:innen herangezogen:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Altersgruppe
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnizität
- Größe zur Baseline
- Gewicht zur Baseline
- Gewichtsgruppe
- Region

Krankheitscharakteristika

- Klinischer Lymphknotenstatus
- PD-L1-Status
- World Health Organization (WHO)/European Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)
- Tumorlokalisation
- Histologischer Typ
- Tumorgrad
- Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Klassifikation
- American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Staging
- Status der Mikrosatelliteninstabilität

Patientenrelevante Endpunkte pro Nutzendimension

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- EFS
- Rezidive (DFS und Rezidivraten)
- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)
- EORTC QLQ-STO22
- EORTC QLQ-IL38
- EQ-5D VAS
- PGIS
- PGIC

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus)

Sicherheit

- PGITT
- UE (unabhängig vom Schweregrad)
  - Gesamtrate
  - Nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
  - Gesamtrate
  - Nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
- SUE
  - Gesamtrate
  - Nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
- Therapieabbruch (von ≥1 Behandlungskomponente) aufgrund von UE
  - Gesamtrate
  - Nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)

Endpunkte: Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität

Die Operationalisierung und die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte sowie die Validierung der Messinstrumente werden im Folgenden dargestellt.

Mortalität: Gesamtüberleben

Operationalisierung und Validität

In der Studie MATTERHORN wurde der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund, unabhängig davon, ob Patient:innen die randomisierte Therapie abgebrochen oder eine nachfolgende Krebstherapie erhalten haben (24, 25).

Die Interpretation dieses Endpunkts ist objektiv durchführbar und die Validität des Endpunkts ist daher gegeben.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Überlebens ist gemäß § 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 des Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ein patientenrelevanter Endpunkt mit direktem Nutzen und ist ein zentrales Therapieziel (28-31). Aufgrund der eindeutigen Definition, der objektiven Erhebung und der guten Messbarkeit, vor allem aber aufgrund der unmittelbaren Patientenrelevanz, wird das Gesamtüberleben häufig als ein zentraler Endpunkt in der Onkologie angesehen (32).

Morbidität: Ereignisfreies Überleben (EFS)

Operationalisierung und Validität

Das EFS ist der primäre Endpunkt der Studie MATTERHORN und wurde durch eine verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung (Blinded Independent Central Review, BICR) und/oder lokal durch eine pathologische Untersuchung bewertet. Es war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse (25):

- Krankheitsprogression, die eine Operation ausschließt oder eine nicht protokollgemäße Therapie erforderlich macht
- Wiederauftreten der Erkrankung nach R0-Resektion
- Krankheitsprogression nach der Operation bei Patient:innen mit positiven Resektionsrändern (R1/R2)
- Tod

Die Interpretation dieses Endpunkts ist objektiv durchführbar und die Validität des Endpunkts ist gegeben.

Patientenrelevanz

Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz im vorliegenden AWG ist das Scheitern der Heilung grundsätzlich patientenrelevant (8). Sowohl eine Krankheitsprogression, die eine Operation ausschließt oder die nach der Operation auftritt, als auch das Auftreten eines Rezidivs nach R0-Resektion stellen das Scheitern des kurativen Therapieansatzes dar. In Bezug auf die durchgeführten Operationen umfasst diese Definition die Krankheitsprogression nach Resektion für alle resezierten Patient:innen. Für alle resezierten Patient:innen besteht somit die Chance einer Heilung unter Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie. Oftmals geht das Scheitern der kurativen Therapie mit dem Übergang in einen palliativen Therapieansatz und somit mit einer schlechten Prognose für die Patient:innen einher (3, 33-35). Das Wissen um das Scheitern des Heilungsversuchs stellt zudem eine große psychische Belastung für die Patient:innen dar. Die hohe psychische und körperliche Belastung kann die Lebensqualität der Patient:innen stark beeinträchtigen (36). Die Patientenrelevanz der weiteren Komponente Tod ist unmittelbar gegeben.

Morbidität: Rezidive (DFS und Rezidivraten)

Operationalisierung und Validität

Rezidive beschreiben das Wiederauftreten der Erkrankung. Im vorliegenden Dossier wurde der Endpunkt Rezidive mittels einer präspezifizierten Ereigniszeitanalyse (DFS) sowie einer post hoc definierten Binäranalyse (Rezidivraten) ausgewertet. Das DFS ist definiert als die Zeit vom ersten Scan nach der Operation, dem adjuvanten Baseline-Scan, bis zum ersten Nachweis eines Rezidivs oder bis zum Tod bei Patient:innen mit vollständiger Resektion (R0-Resektion). Die Rezidivrate ist definiert als Anteil an Patient:innen, die nach R0-Resektion ein Rezidiv erleiden oder versterben. Entsprechend gingen ausschließlich Patient:innen mit R0-Resektion in beide Analysen ein. Als Ereignis galt das erste Rezidiv gemäß RECIST 1.1 oder der Tod jeglicher Ursache.

Der Endpunkt Rezidive ist objektiv und eindeutig unter Anwendung definierter Beurteilungskriterien quantifizierbar, sodass die Validität des Endpunkts gegeben ist.

Patientenrelevanz

Die Patient:innen im vorliegenden AWG werden mit einem kurativ-intendierten Therapieansatz behandelt. Somit stellt das Auftreten eines Rezidivs während der adjuvanten Phase ein Scheitern des kurativen Therapieversuchs dar. Auch der G-BA stuft das Auftreten eines Rezidivs im vorliegenden AWG als patientenrelevant ein (8). Das Wiederauftreten der Erkrankung geht mit einer Verschlechterung der Prognose für die Patient:innen einher, sodass für diese Patient:innen in der Regel nur noch ein palliativer Therapieansatz infrage kommt. Dies ist mit einer hohen psychosozialen Belastung verbunden (3, 21, 36). Auch die Patientenrelevanz der weiteren Komponente Tod ist unmittelbar gegeben.

Morbidität: Patientenberichtete Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EORTC QLQ-IL38, EQ-5D VAS, PGIS und PGIC dargestellt.

<u>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)</u>

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, unterteilt einerseits in Symptomskalen, Einzelsymptome sowie einem Score zu finanziellen Schwierigkeiten (Symptomatik) und andererseits in Funktionsskalen sowie einem Score zum globalen Gesundheitsstatus (Lebensqualität). In der Studie MATTERHORN wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet (10).

Zur Erhebung der Symptomatik dienen drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen) und die fünf Einzelsymptome (Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung). Die Patient:innen sollen beim Ausfüllen der Fragen den aktuellen Gesundheitszustand bewerten und die jeweiligen Fragen zur Symptombelastung auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Für jede Skala wurde ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.

Der Fragebogen wurde für onkologische Erkrankungen validiert und wird vielfach zur Erhebung von Symptomen und der Lebensqualität eingesetzt (10). Der EORTC QLQ-C30 wurde vom IQWiG und dem G-BA zur Bewertung der Symptomatik und Lebensqualität als valide eingestuft (12, 13, 37).

EORTC QLQ-STO22

Der EORTC QLQ-STO22 ist ein speziell entwickeltes Erweiterungsmodul des EORTC QLQ-C30 für das Magenkarzinom. Der EORTC QLQ-STO22 umfasst 22 Items und erhebt die gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. den Gesundheitszustand anhand von fünf Multi-Item-Symptomskalen (Dysphagie, Schmerzen, Reflux, Einschränkungen beim Essen, Angst), zwei Einzel-Item-Symptomskalen (Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen), einer ein bis zwei Items umfassenden Symptomskala (Haarverlust) und einer Einzel-Item-Funktionsskala (Körperbild).

Die Auswertung des EORTC QLQ-STO22 erfolgt entsprechend dem EORTC QLQ-C30 durch lineare Transformation, wobei für jede Skala ein Score von 0 bis 100 abgeleitet wurde. Aus niedrigeren Werten kann eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.

Der EORTC QLQ-STO22 wurde für Patient:innen mit Magenkarzinom sowohl unter kurativer als auch unter palliativer Behandlung validiert (11). In vorherigen Nutzenbewertungen wurde der EORTC QLQ-STO22 bereits vom IQWiG und G-BA zur Bewertung der Symptomatik in der Indikation Magenkarzinom/AEG akzeptiert (12-14).

EORTC QLQ-IL38

Neben dem validierten Kernfragebogen QLQ-C30 in Verbindung mit dem krankheitsspezifischen Modul QLQ-STO22 kann durch die gezielte Auswahl von Items aus der Item Library die Symptomerfassung erweitert und spezifischer an die jeweilige Fragestellung klinischer Studien angepasst werden (38, 39). Der EORTC QLQ-IL38 umfasst die zwei zusätzlichen Items Schwierigkeiten beim Schlucken und Gewichtsverlust aus der EORTC-Item Library.

Die Auswertung des EORTC QLQ-IL38 erfolgt entsprechend dem EORTC QLQ-C30 durch lineare Transformation, sodass für jede Skala ein Score von 0 bis 100 abgeleitet wurde. Aus niedrigeren Werten kann eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.

Der EORTC QLQ-IL38 stellt eine wichtige Ergänzung zum krankheitsspezifischen Modul QLQ-STO22 für Patient:innen mit Karzinom des Magens oder GEJ dar. Schwierigkeiten beim Schlucken und Gewichtsverlust zählen zu den typischen Symptomen für Patient:innen mit Magen- oder GEJ-Karzinom, die deren Lebensqualität beeinträchtigen können (40, 41). Da die Erhebung der Symptomatik methodisch analog zum umfassend validierten und vom IQWiG und G-BA akzeptierten EORTC QLQ-STO22 erfolgt, stellt der EORTC QLQ-IL-38 ein valides Messinstrument im vorliegenden AWG dar.

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS ist eine Komponente des standardisierten, generischen Instruments zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes der Patient:innen. Bei der visuellen Analogskala (VAS) handelt es sich um eine 20 cm lange Skala, auf der die Patient:innen ihren aktuellen Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) einstufen. Der im Jahr 2009 von der Forschungsgruppe EuroQoL eingeführte EQ-5D-5L Fragebogen ist bereits in über 150 Sprachen verfügbar und ist für die deutsche Bevölkerung validiert. Die EQ-5D VAS ist ein valides, standardisiertes und sensitives Messinstrument für die indikationsunabhängige Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes und dessen Veränderung (42-45).

PGIS

Der PGIS ist Bestandteil eines indikationsübergreifenden Fragebogens, welcher zur Bewertung der Krankheitsschwere durch die Patient:innen eingesetzt wird. Die Bewertung findet anhand von sechs Antwortoptionen von „keine Symptome“ bis „sehr schwer“ statt und bezieht sich auf die letzten sieben Tage (25).

Beim PGIS handelt es sich um ein etabliertes und validiertes Messinstrument (46-51).

PGIC

Der PGIC ist Bestandteil eines indikationsübergreifenden Fragebogens, welcher zur Bewertung der Veränderung des Gesundheitszustands im Vergleich zum Beginn der Studienbehandlung durch die Patient:innen eingesetzt wird. Die Skala reicht von +3 („deutlich besser“) bis -3 („deutlich schlechter“), wobei positive Werte eine Verbesserung und negative Werte eine Verschlechterung anzeigen. Eine unveränderte Symptomatik wird mit 0 („unverändert“) beschrieben.

Beim PGIC handelt es sich um ein etabliertes und validiertes Messinstrument, welches vielfach in klinischen Studien zur Anwendung kommt, um die patientenseitige Wahrnehmung der therapeutischen Wirkung zu erfassen (50, 52).

Patientenrelevanz

Anhand der patientenberichteten Endpunkte wird sowohl die Symptomlast (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EORTC QLQ-IL38 und PGIS) als auch die Veränderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS und PGIC) erfasst. Die Verhinderung einer höheren Symptomlast wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus und ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant. Auch die Veränderung des Gesundheitszustandes wird direkt von den Patient:innen wahrgenommen, sodass diese ebenfalls patientenrelevant ist (16). Eine Erfassung der subjektiven Wahrnehmung der Patient:innen hinsichtlich ihrer Erkrankung und Therapie ist essenziell, um den Therapieeffekt aus Sicht der Patient:innen adäquat abzubilden (30).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)

Operationalisierung und Validität

Neben den Fragen zur Symptomatik enthält der Fragebogen EORTC QLQ-C30 weitere Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese umfassen fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion) sowie den globalen Gesundheitsstatus. Die Bewertung der Funktionsskalen erfolgt analog zu den Symptomskalen und Einzelsymptomen auf einer Skala von eins bis vier während der globale Gesundheitsstatus auf einer Skala von eins („sehr schlecht“) bis sieben („ausgezeichnet“) bewertet wird.

Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 erfolgt durch lineare Transformation, wobei für jede Skala ein Score von 0 bis 100 abgeleitet wurde. Hier stehen höhere Werte für eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus (10).

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in der Studie MATTERHORN durch die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30 ermittelt wurde, ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (16). Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst sowohl das körperliche als auch das psychische Wohlbefinden der Patient:innen im Krankheits- und Behandlungskontext und stellt damit eine wichtige patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar, insbesondere in der vorliegenden kurativen Behandlungssituation.

Sicherheit: PGITT

Operationalisierung und Validität

Der PGITT ist ein indikationsübergreifendes Einzel-Item, welches zur Bewertung der Verträglichkeit der Behandlung durch die Patient:innen eingesetzt wird. Die Skala reicht von 1 („überhaupt nicht“) bis 5 („sehr gut“), wobei höhere Werte eine bessere Verträglichkeit anzeigen.

In onkologischen Studien steht die patientenberichtete Erhebung von Endpunkten immer stärker im Fokus, da die patientenorientierte Arzneimittelentwicklung eine zentrale Rolle in der Entwicklung neuer Krebstherapien spielt. Während der Schwerpunkt zunächst auf der patientenberichteten Erhebung der Symptomatik, körperlichen Funktionalität und der Lebensqualität lag, rückt die Bewertung der Belastung aufgrund von UE aus Sicht der Patient:innen zunehmend in den Fokus (53). Der PGITT stellt ein valides Messinstrument dar, um die Gesamtheit der Belastung aufgrund von UE anhand eines Items zu erfassen.

Patientenrelevanz

Anhand des patientenberichteten Endpunkts PGITT wird die Verträglichkeit aus Sicht der Patient:innen bewertet. Neben der Symptomlast durch die Erkrankung wird auch die Belastung durch UE unmittelbar von den Patient:innen wahrgenommen und wirkt sich auf deren Wohlbefinden aus. Gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist einer Verringerung von Nebenwirkungen patientenrelevant (16).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung und Validität

In der Studie MATTERHORN wurden alle UE erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Studienbehandlung bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, Widerruf der Einverständniserklärung, Tod, Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder Datenschnitt auftraten, je nach dem, was zuerst eintrat. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 27.1. Der Schweregrad der UE wurde anhand CTCAE Version 5.0 eingestuft. Die Erfassung der UE erfolgte nach internationalem Standard sowie detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können.

Die Darstellung der UE erfolgt sowohl in der Gesamtschau als auch auf Ebene einzelner MedDRA-SOC und -PT bzw. auf Kategorieebene unter Beachtung der geforderten Mindestschwellen.

Zusätzlich wurden die Abbrüche aufgrund von UE erhoben.

Ein SUE wurde definiert als ein UE, welches während jeder Phase der Studie auftreten kann und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- führt zum Tod,
- ist unmittelbar lebensbedrohlich,
- erfordert eine Hospitalisierung oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes,
- führt zu anhaltender oder signifikanter Beeinträchtigung oder Invalidität,
- führt zu kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern oder
- ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das die Patient:innen gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz von UE ist unbestritten und wird bereits durch die Anforderungen an das Design und die Durchführung von klinischen Studien sowie die Berichterstattung über klinische

Studien gemäß ICH unterstrichen (17, 18). Eine detaillierte Erfassung von UE ist unerlässlich für eine Nutzen-Risiko-Abwägung. UE können zu einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patient:innen führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln wird nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der VerfO eine Verringerung von UE als patientenrelevanter Effekt erachtet (16, 28).

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS)

Das FAS umfasst alle randomisierten Patient:innen (Gesamtpopulation). Das FAS wurde für alle Wirksamkeitsanalysen sowie patientenberichteten Endpunkte verwendet. Die Auswertung erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip auf Basis der zugewiesenen Behandlung, unabhängig davon, welche Behandlung tatsächlich verabreicht wurde. Auch Patient:innen, die randomisiert wurden, aber anschließend keine Studienbehandlung erhielten, wurden in die Analyse der Behandlungsgruppe einbezogen, in die sie randomisiert wurden.

R0-Resektionsanalyseset

Das R0-Resektionsanalyseset umfasst alle Patient:innen des FAS, die eine R0-Resektion hatten und wird für den Endpunkt Rezidive (DFS und Rezidivraten) herangezogen.

Sicherheitsanalyseset (SAS)

Das SAS umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patient:innen wurden dabei nach der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet. Patient:innen, die ein- oder mehrmalig die aktive Studienmedikation (Durvalumab) erhalten haben, wurden dem Behandlungsarm zugewiesen und entsprechend ausgewertet. Das SAS wurde für alle Sicherheitsendpunkte herangezogen.

Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der Endpunkte erfolgte in der Studie MATTERHORN auf Basis der entsprechenden Analysepopulationen (FAS/SAS/R0-Resektions-Analyseset). Die verwendete Methodik wird detailliert in den Tabellen zur Operationalisierung der in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte beschrieben.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[7] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[8,9] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt 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 verwendet[10] 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 geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[11, 7] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), 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).

[7] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[8] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[9] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html
[10] 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.
[11] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise -stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 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. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die folgenden Subgruppenanalysen werden dargestellt:

- Region (Asien vs. Nicht-Asien)
- Klinischer Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ)
- PD-L1-Status (TAP ≥1 % vs. TAP <1 %)
- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

- Tumorlokalisation (Magen vs. GEJ[12])

Die dargestellten Subgruppenanalysen umfassen alle Stratifizierungsfaktoren sowie die Untersuchung von Effektmodifikationen durch Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere und regionale Effekte. Zudem wird eine Subgruppenanalyse nach Tumorlokalisation durchgeführt. Der klinische Lymphknotenstatus wird als Maß für die Schwere der Erkrankung herangezogen, hat jedoch innerhalb des vorliegenden AWG keinen Einfluss auf die Therapiewahl (3, 21, 22, 54-57). Alle weiteren präspezifizierten Subgruppenanalysen sind Anhang 4-E zu entnehmen.

Eine mögliche Effektmodifikation wurde mittels Interaktionstest bewertet. Detailergebnisse für Subgruppen, deren Interaktionstest mit einem p-Wert <0,05 (Beleg) statistisch signifikant unterschiedliche Effekte zeigten, sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert. In Anhang 4-G sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie alle anderen Subgruppenanalysen, die nicht für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sind, abgelegt.

Subgruppenanalysen werden nur bei ausreichend großer Fallzahl und Anzahl an Patient:innen durchgeführt. Dazu müssen in jeder der Subgruppen mindestens zehn Patient:innen vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sein (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[13]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[14] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[15] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[16].

[12] Die Bezeichnung GEJ entspricht der präspezifizierten Subgruppenbezeichnung. Die Studie MATTERHORN umfasst ausschließlich Patient:innen mit Adenokarzinom des GEJ (AEG).
[13] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[14] 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; 50(6): 683-691.
[15] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[16] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[17] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist[18].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[19, 20, 21]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

[17] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[18] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[19] 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.
[20] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[21] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt**	**Therapiearme**
MATTERHORN (D910GC00001)	ja	ja	laufend	Studienzeitraum: 17.11.2020 – heute 1. Datenschnitt[a]: 01.02.2023 2. Datenschnitt[b]: 20.12.2024 3. Datenschnitt[c]: 01.09.2025	Durvalumab+FLOT Placebo+FLOT

a: Interimsanalyse 1 für das pCR: Durchführung, nachdem alle Patient:innen randomisiert wurden und entweder eine chirurgische Resektion hatten oder von der Operation ausgeschlossen wurden.
b: Interimsanalyse 2 für das EFS und Gesamtüberleben: Die präspezifizierte Interimsanalyse sollte durchgeführt werden, wenn etwa 369 EFS-Ereignisse aufgetreten waren, was einer Datenreife von etwa 41 % entspricht. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts lag die tatsächliche Datenreife für das EFS bei 40,6 %. Da das EFS zu diesem Zeitpunkt bereits statistisch signifikant war, stellt dies die finale Analyse für das EFS dar. Das Gesamtüberleben erfüllte die vorab festgelegte Grenze für die Feststellung der statistischen Signifikanz (p-Wert <0,0001) nicht, sodass die finale Analyse mit dem 3. Datenschnitt erfolgte.
c: Finale Analyse Gesamtüberleben: Die Durchführung erfolgte ca. 3 Jahre, nachdem der/die letzte Patient:in randomisiert wurde, da dies früher als eine Datenreife von etwa 51 % beim EFS eintrat. Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts lag die tatsächliche Datenreife für das EFS bei 42,8 %.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (1, 26), Anhang 4-G

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

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-3 haben den Stand vom 05.06.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

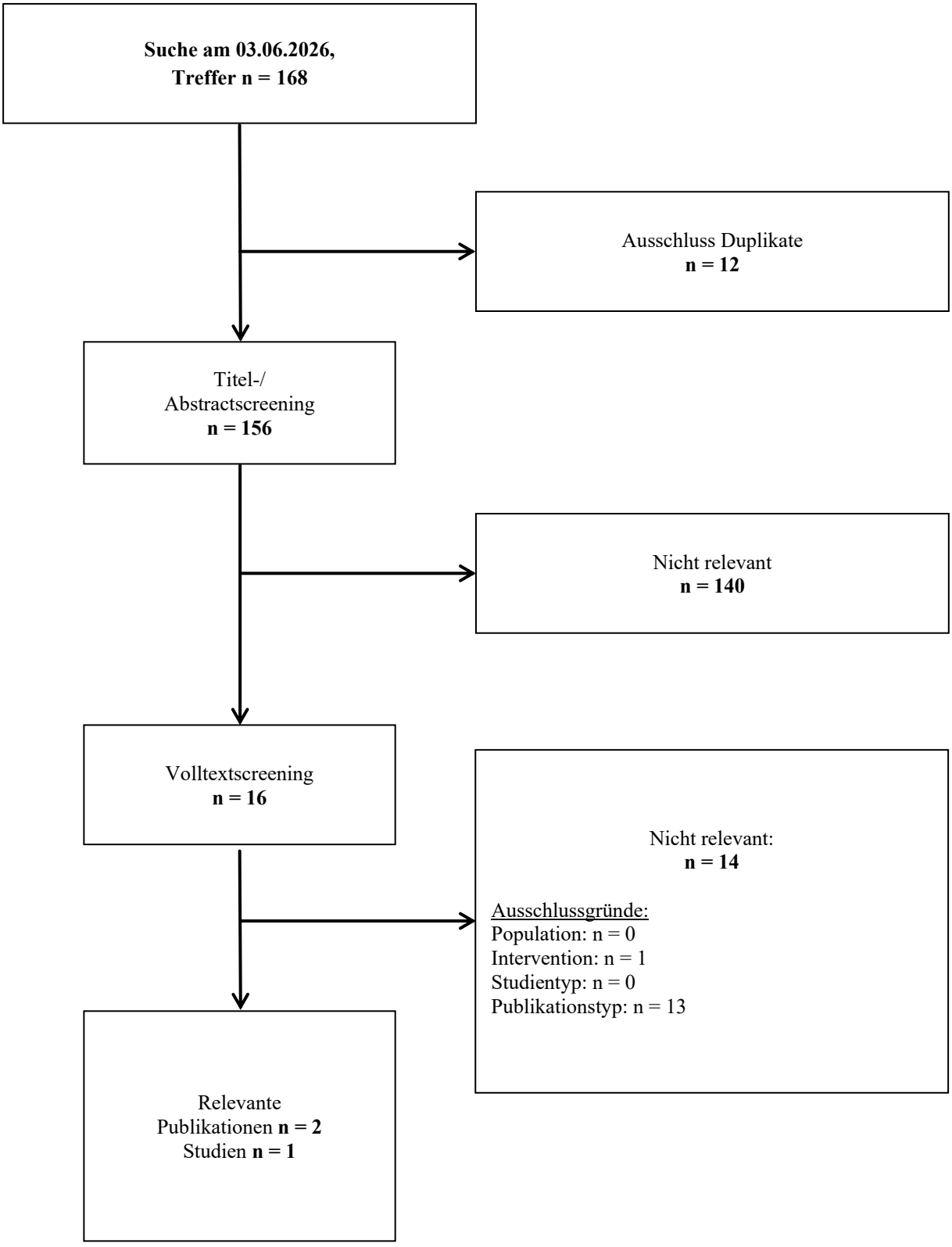


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche vom 03.06.2026 nach RCT zu Durvalumab ergab insgesamt 168 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 12) wurden die verbliebenen 156 Treffer von zwei Personen unabhängig voneinander entsprechend den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Auf Basis des Titels und, soweit vorhanden, des Abstracts wurden 140 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 16 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den Publikationen wurden 14 Publikationen als nicht relevant und zwei Publikationen zur Studie MATTERHORN als relevant eingestuft (Abbildung 4-1, Anhang 4-C, Tabelle 4-7).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MATTER-HORN	ClinicalTrials.gov: NCT04592913, 2019-001555-40 (58) EU-CTR: 2019-001555-40 (59) CTIS: 2023-507338-26-00 (60)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-5 haben den Stand vom 02.06.2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-6 haben den Stand vom 02.06.2026.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-7: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
MATTER-HORN	ja	ja	nein	ja (26, 61)	ja (58-60)	ja (62, 63)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MATTER-HORN	RCT, doppelblinde, Placebo-kontrollierte randomisierte, multizentrische, internationale Phase-III-Studie	Erwachsene (≥18 Jahre) mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder AEG	Arm A: Durvalumab+FLOT (N = 474) Arm B: Placebo+FLOT (N = 474)	**Screeningphase/ Randomisierung** 28 Tage **Behandlung** Neoadjuvante Therapie: Q4W für bis zu 2 Zyklen (Durvalumab/ Placebo+FLOT) Operation: 4 – 8 Wochen nach letzter neoadjuvanter FLOT-Dosis Adjuvante Therapie: Beginn 4 – 12 Wochen nach der Operation; Q4W für bis zu 12 Zyklen (2 Zyklen Durvalumab/Placebo+ FLOT und 10 Zyklen Durvalumab/Placebo-Monotherapie)	Die Studie wurde in 159 Studienzentren in insgesamt 20 Ländern durchgeführt: Argentinien, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Japan, Niederlande, Peru, Polen, Republik Korea, Russland, Spanien, Taiwan, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA. **Zeitraum** 11/2020 – laufend	**Primärer Endpunkt** EFS **Weitere patientenrelevante Endpunkte** Gesamtüberleben DFS EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-STO22 EORTC QLQ-IL38 EQ-5D VAS PGIS PGIC PGITT UE

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Safety Follow-Up Bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Prüfintervention **Nachbeobachtung** Bis ca. 5 Jahre nach Randomisierung des/der letzten Patienten/-in **Datenschnitte** 1. Datenschnitt[a]: 01.02.2023 2. Datenschnitt[b]: 20.12.2024 3. Datenschnitt[c]: 01.09.2025		

a: Interimsanalyse 1 für das pCR: Durchführung, nachdem alle Patient:innen randomisiert wurden und entweder eine chirurgische Resektion hatten oder von der Operation ausgeschlossen wurden.
b: Interimsanalyse 2 für das EFS und Gesamtüberleben: Die präspezifizierte Interimsanalyse sollte durchgeführt werden, wenn etwa 369 EFS-Ereignisse aufgetreten waren, was einer Reife von etwa 41 % entspricht. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts lag die tatsächliche Datenreife für das EFS bei 40,6 %. Da das EFS zu diesem Zeitpunkt bereits statistisch signifikant war, stellt dies die finale Analyse für das EFS dar. Das Gesamtüberleben erfüllte die vorab festgelegte Grenze für die Feststellung der statistischen Signifikanz (p-Wert <0,0001) nicht, sodass die finale Analyse mit dem 3. Datenschnitt erfolgte.
c: Finale Analyse Gesamtüberleben: Die Durchführung erfolgte ca. 3 Jahre, nachdem der/die letzte Patient:in randomisiert wurde, da dies früher als eine Reife von etwa 51 % beim EFS eintrat.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1, 24, 25)

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Durvalumab+FLOT**	**Placebo+FLOT**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera***
MATTERHORN	**Durvalumab** 1.500 mg i. v. an Tag 1 Q4W für 4 Zyklen in Kombination mit FLOT-Chemotherapie (2 Zyklen neoadjuvant und 2 Zyklen adjuvant), gefolgt von 1.500 mg i. v. an Tag 1 Q4W für bis zu 10 weitere Zyklen als Monotherapie **FLOT-Chemotherapie** An Tag 1 und Tag 15 Q4W i. v. für 4 Zyklen (2 Zyklen neoadjuvant und 2 Zyklen adjuvant) Die FLOT-Chemotherapie in der Kombinationsperiode wurde nach Durvalumab verabreicht.	**Placebo** An Tag 1 i. v. Q4W für 4 Zyklen in Kombination mit FLOT-Chemotherapie (2 Zyklen neoadjuvant und 2 Zyklen adjuvant), gefolgt von an Tag 1 i. v. Q4W für bis zu 10 weitere Zyklen als Monotherapie **FLOT-Chemotherapie** An Tag 1 und Tag 15 Q4W i. v. für 4 Zyklen (2 Zyklen neoadjuvant und 2 Zyklen adjuvant) Die FLOT-Chemotherapie in der Kombinationsperiode wurde nach Placebo verabreicht.	Änderungen hinsichtlich des Dosierungsschemas, Verzögerungen/ Unterbrechungen der Dosierung, Dosisreduzierungen und das Absetzen der Dosis sollten im eCRF erfasst werden. **Nicht erlaubte Begleitmedikationen** • Andere experimentelle Krebstherapien als die in dieser Studie untersuchten • Monoklonale Antikörper gegen CTLA-4, PD-1 oder PD-L1, die nicht in dieser Studie untersucht wurden • Gleichzeitige Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie oder biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung, die nicht in dieser Studie untersucht wurde • Immunsuppressive Medikamente, einschließlich, aber nicht beschränkt auf systemische Kortikosteroide in Dosen von mehr als 10 mg/Tag Prednison oder äquivalent, Methotrexat, Azathioprin und TNF-α-Blocker • EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren • Pflanzliche und natürliche Heilmittel, die immunmodulierende Wirkungen haben können • Attenuierte Lebendimpfstoffe
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (24)			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Merkmal	Gesamtpopulation (FAS)	
	Durvalumab+FLOT (N = 474)	Placebo+FLOT (N = 474)
Angaben zur Demografie		
Alter (in Jahren)		
MW (SD)	59,9 (11,53)	61,6 (10,14)
Median (Min; Max)	62,0 (26; 84)	63,0 (28; 83)
Altersgruppe (in Jahren), n (%)		
<50	86 (18,1)	57 (12,0)
≥50 bis <65	205 (43,2)	208 (43,9)
≥65 bis <75	146 (30,8)	166 (35,0)
≥75	37 (7,8)	43 (9,1)
Geschlecht, n (%)		
männlich	326 (68,8)	356 (75,1)
weiblich	148 (31,2)	118 (24,9)
Abstammung, n (%)		
schwarz oder afroamerikanisch	7 (1,5)	3 (0,6)
Indigene Amerikas oder Alaskas	18 (3,8)	20 (4,2)
asiatisch	96 (20,3)	97 (20,5)
weiß	321 (67,7)	322 (67,9)
andere	8 (1,7)	8 (1,7)
nicht berichtet	24 (5,1)	24 (5,1)
Ethnizität, n (%)		
hispanisch oder latino	89 (18,8)	101 (21,3)
nicht hispanisch oder latino	385 (81,2)	373 (78,7)
Größe zur Baseline (cm)		
MW (SD)	167,99 (9,887)	168,33 (9,926)
Median (Min; Max)	168,20 (140,0; 193,0)	168,60 (136,0; 196,0)
Gewicht zur Baseline (kg)		
MW (SD)	74,59 (17,673)	73,00 (16,333)
Median (Min; Max)	72,75 (32,0; 151,6)	71,60 (40,8; 131,0)
Gewichtsgruppe (in kg), n (%)		
<70	200 (42,2)	212 (44,7)
≥70 bis ≤90	200 (42,2)	192 (40,5)
>90	74 (15,6)	70 (14,8)

Studie MATTERHORN Merkmal	Gesamtpopulation (FAS)	
	Durvalumab+FLOT (N = 474)	Placebo+FLOT (N = 474)
Region (IRT[a]/eCRF[b]), n (%)		
Asien	90 (19,0)	90 (19,0)
Nicht-Asien	384 (81,0)	384 (81,0)
Krankheitscharakteristika		
WHO/ECOG PS		
0	337 (71,1)	366 (77,2)
1	137 (28,9)	108 (22,8)
Klinischer Lymphknotenstatus (IRT)[a], n (%)		
positiv	329 (69,4)	330 (69,6)
negativ	145 (30,6)	144 (30,4)
Klinischer Lymphknotenstatus (eCRF)[b], n (%)		
positiv	334 (70,5)	333 (70,3)
negativ	137 (28,9)	140 (29,5)
fehlend	3 (0,6)	1 (0,2)
Status der Mikrosatelliteninstabilität, n (%)		
hoch	25 (5,3)	24 (5,1)
nicht hoch	301 (63,5)	310 (65,4)
nicht auswertbar	69 (14,6)	52 (11,0)
fehlend	79 (16,7)	88 (18,6)
PD-L1-Status (IRT[a]/ eCRF[b]), n (%)		
TAP ≥1 %	426 (89,9)	427 (90,1)
TAP <1 %	48 (10,1)	47 (9,9)
Tumorlokalisation, n (%)		
Magen	324 (68,4)	316 (66,7)
Kardia	65 (13,7)	69 (14,6)
Fundus	13 (2,7)	15 (3,2)
Korpus	162 (34,2)	164 (34,6)
Antrum pylori	84 (17,7)	68 (14,3)
GEJ[22]	150 (31,6)	158 (33,3)
Siewert Typ I	44 (9,3)	55 (11,6)
Siewert Typ II	72 (15,2)	68 (14,3)

[22] Die Bezeichnung GEJ entspricht der präspezifizierten Subgruppenbezeichnung. Die Studie MATTERHORN umfasst ausschließlich Patient:innen mit Adenokarzinom des GEJ (AEG).

Studie MATTERHORN Merkmal	Gesamtpopulation (FAS)	
	Durvalumab+FLOT (N = 474)	Placebo+FLOT (N = 474)
Siewert Typ III	34 (7,2)	35 (7,4)
Histologischer Typ, n (%)		
intestinaler Typ	245 (51,7)	238 (50,2)
Adenokarzinom, intestinal	109 (23,0)	112 (23,6)
papilläres Adenokarzinom	2 (0,4)	4 (0,8)
tubuläres Adenokarzinom	112 (23,6)	105 (22,2)
muzinöses Adenokarzinom	22 (4,6)	17 (3,6)
diffuser Typ	130 (27,4)	119 (25,1)
Adenokarzinom, diffuser Typ	61 (12,9)	64 (13,5)
Siegelringzellkarzinom[c]	69 (14,6)	55 (11,6)
indeterminierter Typ	99 (20,9)	117 (24,7)
Adenokarzinom (nicht spezifiziert)	74 (15,6)	85 (17,9)
gemischt/andere	25 (5,3)	32 (6,8)
Tumorgrad, n (%)		
gut differenziert (G1)	49 (10,3)	46 (9,7)
mäßig differenziert (G2)	144 (30,4)	154 (32,5)
schlecht/niedrig differenziert (G3)	212 (44,7)	201 (42,4)
nicht differenziert (G4)	8 (1,7)	4 (0,8)
Grad der Differenzierung nicht beurteilbar (GX)	60 (12,7)	67 (14,1)
fehlend	1 (0,2)	2 (0,4)
TNM-Klassifikation, n (%)		
Primärtumor		
T0	1 (0,2)	0 (0,0)
Tis	1 (0,2)	0 (0,0)
T1	7 (1,5)	4 (0,8)
T2	41 (8,6)	32 (6,8)
T3	307 (64,8)	321 (67,7)
T4a	101 (21,3)	103 (21,7)
T4b	16 (3,4)	14 (3,0)
regionäre Lymphknoten		
N0	137 (28,9)	140 (29,5)
N1	212 (44,7)	199 (42,0)

Studie MATTERHORN Merkmal	Gesamtpopulation (FAS)	
	Durvalumab+FLOT (N = 474)	Placebo+FLOT (N = 474)
N2	103 (21,7)	116 (24,5)
N3a	16 (3,4)	15 (3,2)
N3b	3 (0,6)	3 (0,6)
fehlend	3 (0,6)	1 (0,2)
Fernmetastasen		
M0	474 (100)	473 (99,8)
fehlend	0 (0,0)	1 (0,2)
AJCC-Staging[d], n (%)		
Stadium IIA	37 (7,8)	25 (5,3)
Stadium IIB	109 (23,0)	108 (22,8)
Stadium III	287 (60,5)	298 (62,9)
Stadium IVA	41 (8,6)	42 (8,9)
fehlend	0 (0,0)	1 (0,2)

Datenschnitt: 20.12.24

a: Wie bei der Randomisierung im IRT/RTSM erfasst.
b: Wie bei der Randomisierung im eCRF oder anhand von Daten externer Anbieter aus Proben, die bei oder vor der Randomisierung entnommen wurden, erfasst.
c: Definiert als histologische Merkmale, die das Vorhandensein von Siegelringzellen in über 50 % des Tumors aufzeigen.
d: Stadien gemäß AJCC 8. Ausgabe.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studiendesign

Die Studie MATTERHORN ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit einer FLOT-Chemotherapie zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder AEG, die keine vorherige Krebstherapie gegen diesen Tumor erhalten haben, untersucht wurde. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E aufgeführt. Es wurden insgesamt 948 Patient:innen im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme Durvalumab+FLOT und Placebo+FLOT randomisiert. Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte anhand folgender drei Stratifikationsfaktoren:

- Region (Asien vs. Nicht-Asien)
- Klinischer Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ)
- PD-L1-Status (TAP ≥1 % vs. TAP <1 %)

Das Behandlungsschema unterteilt sich auf mehrere Studienphasen. In der neoadjuvanten Phase erhielten die Patient:innen zwei vierwöchige Zyklen einer Kombinationstherapie aus Durvalumab+FLOT bzw. Placebo+FLOT, wobei Durvalumab bzw. Placebo jeweils an Tag 1 und die FLOT-Chemotherapie jeweils an den Tagen 1 und 15 jedes Zyklus i. v. verabreicht wurden. Nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Behandlung musste eine Behandlungspause von vier bis acht Wochen stattfinden, bevor die chirurgische Resektion des Tumors in Form einer Gastrektomie oder Gastroösophagektomie erfolgen konnte. Es konnte entweder eine offene Operation oder eine laparoskopische Operation durchgeführt werden, je nach Ermessen der/des behandelnden Chirurgin/Chirurgen. Die adjuvante Behandlung begann vier bis zwölf Wochen nach der Operation. In der adjuvanten Behandlung wurden Durvalumab bzw. Placebo und die FLOT-Chemotherapie ebenfalls für zwei Zyklen i. v. Q4W verabreicht (gleiches Schema wie in der neoadjuvanten Phase), gefolgt von einer adjuvanten Monotherapie mit Durvalumab bzw. Placebo Q4W an Tag 1 jedes Zyklus für bis zu zehn weitere Zyklen oder bis zum Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung, es sei denn, es traten inakzeptable Toxizitäten auf, die Einverständniserklärung wurde widerrufen oder ein anderes Abbruchkriterium wurde erfüllt. Dabei sollte die Gesamtdauer der adjuvanten Behandlung zwölf Monate nicht überschreiten.

Der primäre Endpunkt der Studie war das EFS. Als weitere patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, DFS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EORTC QLQ-IL38, EQ-5D VAS, PGIS und PGIC sowie Endpunkte zur Sicherheit (PGITT und UE) erhoben.

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine multizentrische Studie, welche in 159 Studienzentren in 20 Ländern durchgeführt wurde. Zum Zeitpunkt des primären Studienabschlusses am 20. Dezember 2024 hatten bereits alle Patient:innen die adjuvante Behandlung sowie das 90-tägige Safety Follow-Up beendet. Die Nachbeobachtung (Survival Follow-Up) der Studie ist noch laufend.

Datenschnitte

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen basieren auf dem präspezifizierten Datenschnitt vom 01. September 2025 (finaler Datenschnitt).

Studienpopulation

Insgesamt wurden 1.258 Patient:innen in die Studie eingeschlossen, von denen 948 Patient:innen randomisiert wurden (FAS). Diese verteilten sich im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Durvalumab+FLOT (474 Patient:innen) und Placebo+FLOT (474 Patient:innen). Das SAS umfasst 944 Patient:innen, 475 Patient:innen im Durvalumab+FLOT-Arm und 469 Patient:innen im Placebo+FLOT-Arm.

Die demografischen Patientencharakteristika und die Krankheitscharakteristika waren in beiden Studienarmen ausgeglichen und vergleichbar. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 62,0 Jahren im Durvalumab+FLOT-Arm und bei 63,0 Jahren im Placebo+FLOT-Arm. Die Patient:innen waren mehrheitlich männlich (68,8 % bzw. 75,1 %) sowie überwiegend weißer (67,7 % bzw. 67,9 %) und asiatischer (20,3 % bzw. 20,5 %) Abstammung. Durch die Stratifizierung der Patientenzuteilung nach Region, klinischem Lymphknotenstatus und PD-L1-Status waren die Studienarme hinsichtlich dieser Parameter ebenso ausgeglichen.

Alle weiteren krankheitsspezifischen und sonstigen Patientencharakteristika sind der Tabelle 4-10 zu entnehmen.

Beobachtungsdauer

In der Studie MATTERHORN war die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben, den Endpunkt Rezidive sowie die Endpunkte zur Sicherheit (PGITT und UE) vergleichbar zwischen den Studienarmen. Für das EFS und die patientenberichteten Morbiditätsendpunkte war die Beobachtungsdauer im Durvalumab+FLOT-Arm länger als im Placebo+FLOT-Arm.

Alle Angaben zur Beobachtungsdauer sind Tabelle 4-11 zu entnehmen.

Tabelle 4-11: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	**Durvalumab+FLOT**	**Placebo+FLOT**
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben (Monate)[a]		
n	474	474
Median	39,56	38,64
Min; Max	0,3; 57,0	0,0; 56,5

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT	Placebo+FLOT
Beobachtungsdauer für EFS (Monate)[a]		
n	474	474
Median	33,86	28,09
Min; Max	0,0; 54,8	0,0; 54,0
Beobachtungsdauer für Rezidive (DFS und Rezidivraten) (Monate)[a]		
n	339	323
Median	33,15	33,08
Min; Max	0,0; 49,7	0,0; 49,9
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30 (Monate)[a]		
n	474	474
Median	20,47	18,09
Min; Max	0,0; 55,1	0,0; 54,3
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-STO22 (Monate)[a]		
n	474	474
Median	20,25	18,04
Min; Max	0,0; 55,1	0,0; 54,3
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-IL38 (Monate)[a]		
n	474	474
Median	20,25	18,04
Min; Max	0,0; 55,1	0,0; 54,3
Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS (Monate)[a]		
n	474	474
Median	20,25	18,04
Min; Max	0,0; 55,1	0,0; 54,3
Beobachtungsdauer für PGIS (Monate)[a]		
n	474	474
Median	20,25	18,04
Min; Max	0,0; 55,1	0,0; 54,3
Beobachtungsdauer für PGIC (Monate)[a]		
n	474	474
Median	20,25	18,04
Min; Max	0,0; 55,1	0,0; 54,3
Beobachtungsdauer für PGITT (Monate)[a]		
n	474	474
Median	14,13	13,80
Min; Max	0,0; 18,2	0,0; 21,7

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT	Placebo+FLOT
Beobachtungsdauer für Sicherheit (UE) (Monate)[b]		
n	475	469
Median	17,28	17,12
Min; Max	0,3; 23,7	0,4; 24,6

Datenschnitt: 01.09.25
a: FAS-Population
b: SAS-Population
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation

In der Studie MATTERHORN waren die verwendeten Folgetherapien vergleichbar, sowohl auf Ebene aller Folgetherapien als auch auf Ebene der ersten Folgetherapie.

Die Angaben zu den Folgetherapien des FAS sind Tabelle 4-12 zu entnehmen.

Tabelle 4-12: Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Folgetherapie	Durvalumab+FLOT (N = 474)	Placebo+FLOT (N = 474)
Jegliche Krebstherapie nach Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Gesamt	116 (24,5)	161 (34,0)
systemische Therapie	111 (23,4)	154 (32,5)
zytotoxische Chemotherapie	109 (23,0)	148 (31,2)
antiangiogene Therapie	22 (4,6)	32 (6,8)
zielgerichtete Therapie	13 (2,7)	16 (3,4)
Immuntherapie	18 (3,8)	50 (10,5)
ausschließlich Immuntherapie	2 (0,4)	5 (1,1)
Immuntherapie +zytotoxische Chemotherapie	10 (2,1)	24 (5,1)
Immuntherapie +zielgerichtete Therapie +zytotoxische Chemotherapie	3 (0,6)	4 (0,8)
Immuntherapie+andere	3 (0,6)	17 (3,6)
andere	2 (0,4)	7 (1,5)
Radiotherapie	19 (4,0)	28 (5,9)
begleitende Chemoradiotherapie	6 (1,3)	8 (1,7)
palliative Therapie	9 (1,9)	18 (3,8)

Studie MATTERHORN Folgetherapie	Durvalumab+FLOT (N = 474)	Placebo+FLOT (N = 474)
Erste Krebstherapie nach Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Gesamt	116 (24,5)	161 (34,0)
systemische Therapie	106 (22,4)	146 (30,8)
zytotoxische Chemotherapie	103 (21,7)	140 (29,5)
antiangiogene Therapie	9 (1,9)	15 (3,2)
zielgerichtete Therapie	8 (1,7)	9 (1,9)
Immuntherapie	13 (2,7)	29 (6,1)
ausschließlich Immuntherapie	2 (0,4)	5 (1,1)
Immuntherapie +zytotoxische Chemotherapie	8 (1,7)	16 (3,4)
Immuntherapie +zielgerichtete Therapie +zytotoxische Chemotherapie	1 (0,2)	2 (0,4)
Immuntherapie+andere	2 (0,4)	6 (1,3)
andere	0 (0,0)	1 (0,2)
Radiotherapie	12 (2,5)	18 (3,8)
begleitende Chemoradiotherapie	3 (0,6)	5 (1,1)
palliative Therapie	5 (1,1)	11 (2,3)
Datenschnitt: 01.09.25 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie MATTERHORN wurde weltweit in 159 Studienzentren in 20 Ländern durchgeführt. Besonders hervorzuheben ist der große Anteil an deutschen Patient:innen in der Studienpopulation. In zwölf deutschen Studienzentren wurden 117 Patient:innen rekrutiert, was einem Anteil von 12,3 % der Studienpopulation entspricht. Die deutsche Versorgungsrealität ist somit in der Studienpopulation adäquat repräsentiert, und die Studienergebnisse lassen sich unmittelbar auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Zudem betrug der Anteil an Patient:innen mit weißer Abstammung in beiden Studienarmen ca. 68 % und stellt damit den Großteil der Studienpopulation dar, was zu einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beiträgt.

In der Studie MATTERHORN war der Großteil der eingeschlossenen Patient:innen männlich (68,8 % im Interventionsarm und 75,1 % im Vergleichsarm) (Tabelle 4-10). Dies entspricht in etwa der Geschlechtsverteilung der Inzidenz vom Magenkarzinom einschließlich GEJ-Karzinom in Deutschland (siehe Modul 3 A) (33).

Das mediane Erkrankungsalter für Magenkarzinome einschließlich GEJ-Karzinomen über alle Stadien hinweg lag im Jahr 2023 für Frauen bei 74 Jahren, für Männer bei 71 Jahren in Deutschland (33). In der Studie MATTERHORN lag das mediane Alter zur Baseline für Patient:innen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder AEG im Interventionsarm bei 62,0 Jahren und im Vergleichsarm bei 63,0 Jahren und damit geringfügig unter dem Median der deutschen Patientenpopulation (3).

In das AWG der Studie MATTERHORN fallen Patient:innen mit Adenokarzinom des Magens oder AEG, wobei der Anteil mit AEG bei 31,6 % im Interventionsarm bzw. 33,3 % im Vergleichsarm lag. Die Anteile sind somit vergleichbar zur Inzidenz für Magen- und GEJ-Karzinome für die deutsche Patientenpopulation (siehe Modul 3 A) (64).

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der Studie MATTERHORN vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen; dies wird durch die Anzahl der Beteiligungen nationaler Studienzentren zusätzlich untermauert.

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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MATTERHORN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-13 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte nach Randomisierungssequenz im Zuteilungsverhältnis 1:1 mithilfe eines Interactive Response Technology System/Randomization and Trial Supply Management (IRT/RTSM). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region, klinischem Lymphknotenstatus und PD-L1-Status.

Eine Verblindung der Patient:innen und der behandelnden Personen war gegeben. Der Sponsor blieb während der Durchführung der Studie verblindet.

Da für die Studie MATTERHORN keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig 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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gesamtüberleben**	**EFS**	**Rezidive (DFS & Rezidivraten)**	**EORTC QLQ-C30[a]**	**EORTC QLQ-STO22**	**EORTC QLQ-IL38**	**EQ-5D VAS**	**PGIS**	**PGIC**	**PGITT**	**Sicherheit (UE)**
MATTERHORN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Datenschnitt: 01.09.25

a: Der EORTC QLQ-C30 beinhaltet Ergebnisse zu den Symptomskalen und Einzelsymptomen (Morbidität) sowie zu den Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus (gesundheitsbezogene Lebensqualität).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die

Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

   – UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben - RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-15: Operationalisierung vom Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
MATTERHORN	**Gesamtüberleben** Definition Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund, unabhängig davon, ob Patient:innen die randomisierte Therapie abgebrochen oder eine nachfolgende Krebstherapie erhalten haben. Erhebung Die Erhebung erfolgte verblindet durch den/die Prüfarzt/-ärztin. Analysepopulation Die Analyse des Endpunkts erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS). Analysemethode Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach Region (Asien vs. Nicht-Asien), klinischem Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ), PD-L1-Status (TAP ≥1 % vs. TAP <1 %). Das HR und das zugehörige 95 %-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit einem Term für die Behandlung und unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Das KI wurde mittels der Profile-Likelihood-Methode ermittelt. Patient:innen, deren Tod zum Zeitpunkt der Analyse nicht bekannt war, wurden am zuletzt aufgezeichneten Datum, an dem sie bekanntermaßen am Leben waren, zensiert. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Datenschnitt 01.09.2025 (finale Analyse)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MATTERHORN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-16 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	**Durvalumab+FLOT**			**Placebo+FLOT**			**Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Gesamtüberleben	474	160 (33,8)	NE [NE; NE]	474	192 (40,5)	NE [NE; NE]	**0,78 [0,63; 0,96] 0,0213**

Datenschnitt: 01.09.25
Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-15) zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

Für das Gesamtüberleben lag ein statistisch signifikanter Vorteil für Durvalumab+FLOT vor. Im Durvalumab+FLOT-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 33,8 % der Patient:innen (160 von 474) im Vergleich zu 40,5 % (192 von 474) im Placebo+FLOT-Arm verstorben. Das Risiko zu versterben war somit unter Durvalumab+FLOT im Vergleich zum Placebo+FLOT statistisch signifikant um 22,0 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,63; 0,96]; p = 0,0213). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde der Median in keinem der beiden Arme erreicht.

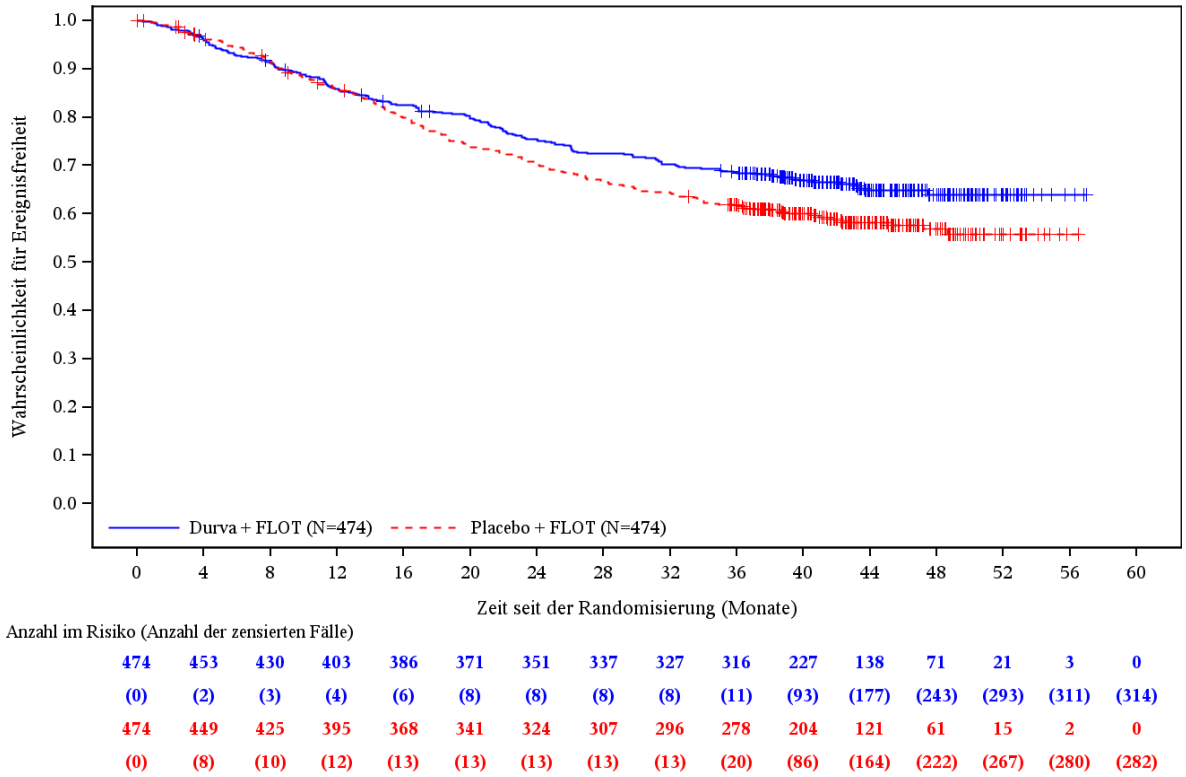


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: EFS – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Operationalisierung vom Endpunkt EFS

Studie	Operationalisierung
MATTERHORN	**EFS** Definition Das EFS ist der primäre Endpunkt der Studie MATTERHORN und war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: • Krankheitsprogression, die eine Operation ausschließt oder eine nicht protokollgemäße Therapie erforderlich macht • Wiederauftreten der Erkrankung nach R0-Resektion • Krankheitsprogression nach der Operation bei Patient:innen mit positiven Resektionsrändern (R1/R2) • Tod Erhebung Die Erhebung erfolgte verblindet durch ein BICR und/oder lokal durch eine pathologische Untersuchung. Analysepopulation Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Gesamtpopulation (FAS). Analysemethode Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach Region (Asien vs. Nicht-Asien), klinischem Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ), PD-L1-Status (TAP ≥1 % vs. TAP <1 %). Das HR und das zugehörige 95 %-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit einem Term für die Behandlung und unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Das KI wurde mittels der Profile-Likelihood-Methode ermittelt. Die Zensierung erfolgte gemäß SAP. Patient:innen ohne Ereignis bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden zum Datum ihrer letzten auswertbaren RECIST 1.1-Bewertung oder lokalen pathologischen Untersuchung zensiert. Zudem wurden Patient:innen ohne auswertbare RECIST-Untersuchungen oder ohne RECIST-Daten zur Baseline vor der neoadjuvanten Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, es sei denn, der/die Patient:in verstarb oder hatte eine Nicht-RECIST-Progression, die als Ereignis gewertet wurde. Wenn keine Bildgebung für die Übergangszeit zwischen der Operation und der adjuvanten Behandlung vorlag, wurde der/die Patient:in zum Datum der Operation zensiert, es sei denn, der/die Patient:in verstarb oder hatte eine Nicht-RECIST-Progression oder ein Rezidiv, das als Ereignis gewertet wurde. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Datenschnitt 01.09.2025 (finale Analyse)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MATTERHORN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts EFS erfolgte doppelt verblindet und per BICR und/oder lokaler pathologischer Untersuchung. Die Analyse des EFS wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts EFS waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	**Durvalumab+FLOT**			**Placebo+FLOT**			**Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
EFS	474	180 (38,0)	51,6 [51,6; NE]	474	226 (47,7)	37,1 [28,8; NE]	**0,72 [0,59; 0,88] 0,0010**
Datenschnitt: 01.09.25 Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-18) zu entnehmen Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G							

Für das EFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Durvalumab+FLOT-Arms vor. Im Durvalumab+FLOT-Arm hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 38,0 % der Patient:innen (180 von 474) im Vergleich zu 47,7 % (226 von 474) im Placebo+FLOT-Arm ein EFS-Ereignis. Das Risiko für ein EFS-Ereignis war unter Durvalumab+FLOT im Vergleich zum Placebo+FLOT-Arm statistisch signifikant um 28,0 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,59; 0,88]; p = 0,0010). Die mediane Zeit bis zum Ereignis war im Durvalumab+FLOT-Arm mit 51,6 Monaten länger als im Placebo+FLOT-Arm mit 37,1 Monaten.

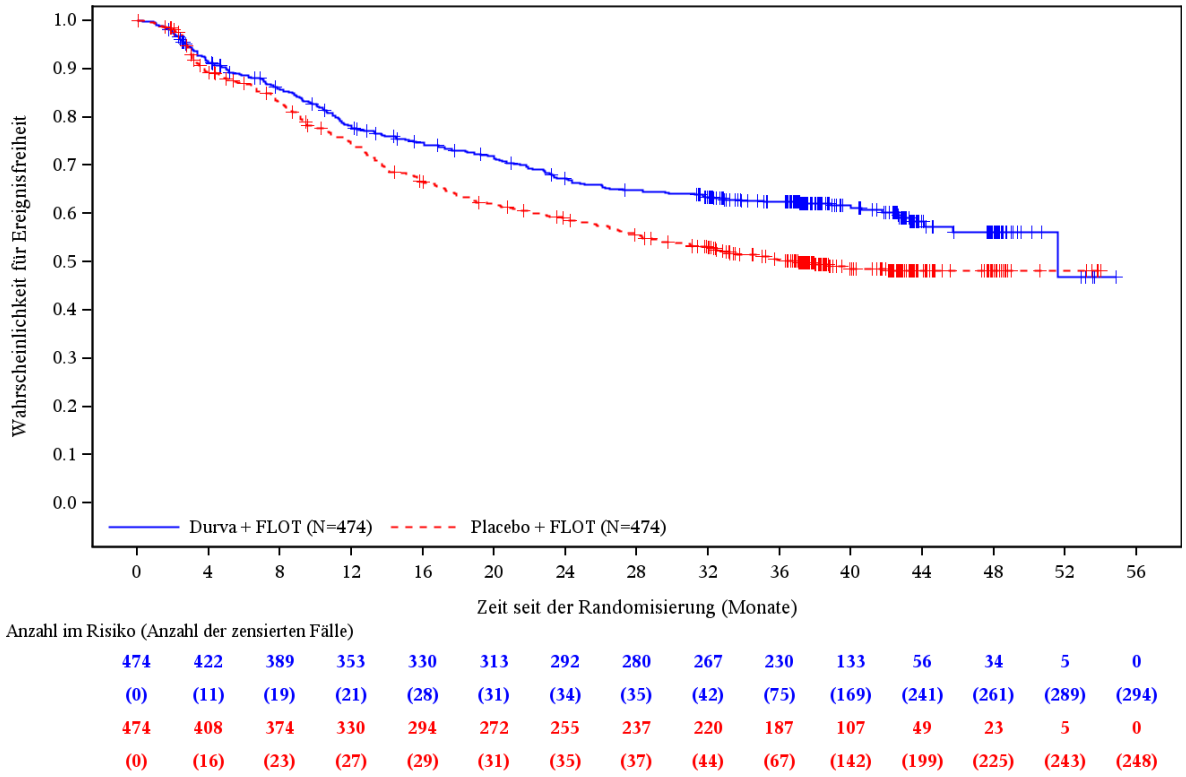


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt EFS (Einzelereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN EFS-Ereignisse	**Durvalumab+FLOT (N = 474)**	**Placebo+FLOT (N = 474)**
	n (%)	**n (%)**
EFS-Ereignisse gesamt	180 (38,0)	226 (47,7)
RECIST 1.1 (beurteilt durch BICR)	53 (11,2)	84 (17,7)
Krankheitsprogression in der neoadjuvanten Phase, die eine Operation ausschloss	5 (1,1)	2 (0,4)
Krankheitsprogression in der neoadjuvanten Phase, nachdem die Operation aus anderen als Gründen als einer Progression nicht durchgeführt wurde	2 (0,4)	1 (0,2)
Wiederauftreten der Erkrankung in der adjuvanten Phase nach R0-Resektion	44 (9,3)	71 (15,0)
Krankheitsprogression in der adjuvanten Phase nach R1/R2-Resektion	2 (0,4)	10 (2,1)

Studie MATTERHORN EFS-Ereignisse	**Durvalumab+FLOT (N = 474)**	**Placebo+FLOT (N = 474)**
	n (%)	**n (%)**
Nicht-RECIST	55 (11,6)	61 (12,9)
Krankheitsprogression in der neoadjuvanten Phase, die eine Operation ausschloss	3 (0,6)	8 (1,7)
Krankheitsprogression entdeckt beim Versuch der Operation	18 (3,8)	28 (5,9)
Krankheitsprogression in der neoadjuvanten Phase, nachdem die Operation aus anderen als Gründen als einer Progression nicht durchgeführt wurde	2 (0,4)	1 (0,2)
Krankheitsprogression/-rezidiv in der Operationsphase, bestätigt durch lokale pathologische Untersuchung	1 (0,2)	2 (0,4)
Krankheitsprogression/-rezidiv in der adjuvanten Phase, bestätigt durch lokale pathologische Untersuchung	31 (6,5)	22 (4,6)
Tod ohne Wiederauftreten der Erkrankung oder Progression	72 (15,2)	81 (17,1)
Tod ohne Progression bei unbehandelten Patienten	0 (0,0)	2 (0,4)
Tod ohne Progression während der neoadjuvanten Phase	22 (4,6)	19 (4,0)
Tod ohne Wiederauftreten der Erkrankung oder Progression während der Operationsphase	23 (4,9)	21 (4,4)
Tod ohne Wiederauftreten der Erkrankung oder Progression während der adjuvanten Phase	27 (5,7)	39 (8,2)
Datenschnitt: 01.09.25 Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-18) zu entnehmen Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G		

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Rezidive (DFS und Rezidivraten) – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-22: Operationalisierung vom Endpunkt Rezidive (DFS und Rezidivraten)

Studie	Operationalisierung
MATTERHORN	**Rezidive (DFS und Rezidivraten)** Definition Das DFS ist definiert als die Zeit vom ersten Scan nach der Operation, dem adjuvanten Baseline-Scan, bis zum ersten Nachweis eines Rezidivs oder bis zum Tod bei Patient:innen mit vollständiger Resektion (R0-Resektion). Die Rezidivrate ist definiert als Anteil an Patient:innen, die nach R0-Resektion ein Rezidiv erleiden oder versterben. Entsprechend gingen ausschließlich Patient:innen mit R0-Resektion in beide Analysen ein. Als Ereignis galt das erste Rezidiv gemäß RECIST 1.1 oder der Tod jeglicher Ursache. Erhebung Die Erhebung erfolgte verblindet durch den/die Prüfarzt/-ärztin. Analysepopulation Die Analyse des Endpunkts basiert auf den Patient:innen der Gesamtpopulation (FAS), die eine R0-Resektion hatten (R0-Resektionsanalyseset). Analysemethode Für die Ereigniszeitanalyse DFS basiert der p-Wert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach Region (Asien vs. Nicht-Asien), klinischem Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ) und PD-L1-Status (TAP ≥1 % vs. TAP <1 %). Das HR und das zugehörige 95 %-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit einem Term für die Behandlung und unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Das KI wurde mittels der Profile-Likelihood-Methode ermittelt. Die Zensierung erfolgte gemäß SAP. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für die binäre Analyse Rezidivraten wurden für OR, RR und Risikodifferenz (RD) das 95 %-KI und der p-Wert mittels Profile-Likelihood-Methode berechnet. Das OR wurde mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit einem Term für die Behandlung und adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Region (Asien vs. Nicht-Asien), klinischer Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ) und PD-L1-Status (TAP ≥1 % vs. TAP <1 %) berechnet. Das RR wurde mithilfe eines log-binomialen Regressionsmodells mit einem Term für die Behandlung und adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Region (Asien vs. Nicht-Asien), klinischer Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ) und PD-L1-Status (TAP ≥1 % vs. TAP <1 %) berechnet. Die RD wurde mithilfe eines binomialen Regressionsmodells unter Anwendung der identity Link-Funktion berechnet. Datenschnitt 01.09.2025 (finale Analyse)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 den Endpunkt Rezidive (DFS und Rezidivraten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MATTERHORN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-23 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts Rezidive erfolgte doppelt verblindet und objektiv gemäß RECIST 1.1. Das DFS (Ereigniszeitanalyse) war präspezifiziert, während die Rezidivraten (binäre Analyse) post hoc definiert wurden. Die Analyse erfolgte für Patient:innen im FAS, die eine R0-Resektion hatten (R0-Resektionsanalyseset). Die Erhebung des Endpunkts Rezidive (DFS und Rezidivraten) startet in onkologischen Studien zu dem Zeitpunkt, wenn die Patient:innen krankheitsfrei sind. In der Studie MATTERHORN wurden das DFS und die Rezidivraten somit adäquat beginnend nach erfolgter neoadjuvanter Behandlung und anschließender R0-Resektion erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts DFS (Ereigniszeitanalyse), aus dem auch die binäre Analyse Rezidivraten abgeleitet wurde, waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive (DFS und Rezidivraten) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	**Durvalumab+FLOT**			**Placebo+FLOT**			**Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
DFS	339	97 (28,6)	NE [NE; NE]	323	124 (38,4)	NE [NE; NE]	**0,71 [0,54; 0,92] 0,0105**
Datenschnitt: 01.09.25 Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-22) zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G							

Für das DFS lag ein statistisch signifikanter Vorteil für Durvalumab+FLOT vor. Im Durvalumab+FLOT-Arm hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 28,6 % der Patient:innen (97 von 339) im Vergleich zu 38,4 % (124 von 323) im Placebo+FLOT-Arm ein DFS-Ereignis. Das Risiko war unter Durvalumab+FLOT im Vergleich zum Placebo+FLOT-Arm statistisch signifikant um 29,0 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,92]; p = 0,0105). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde der Median in keinem der beiden Arme erreicht.

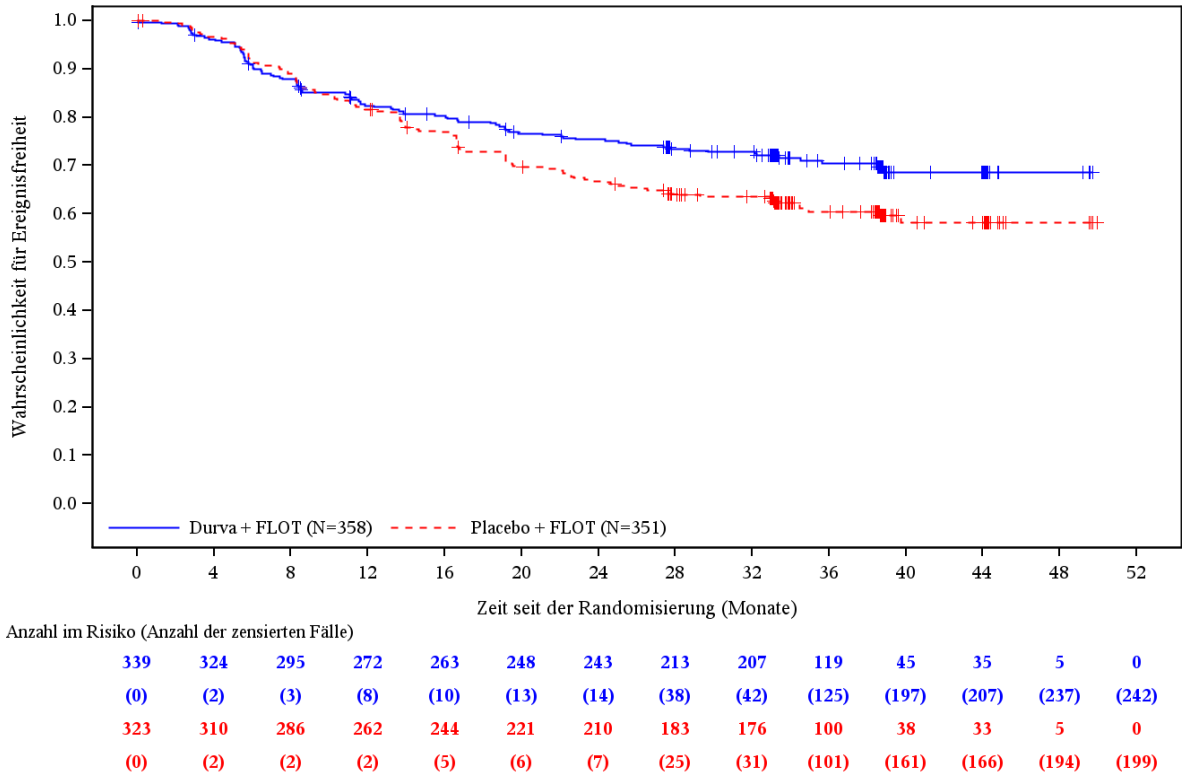


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Rezidivraten	97/339 (28,6)	124/323 (38,4)	0,74 [0,59; 0,92]	0,63 [0,45; 0,87]	-0,10 [-0,18; -0,03]	**0,0055**

Datenschnitt: 01.09.25
Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-22) zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

Für die Rezidivraten lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Durvalumab+FLOT-Arms vor. Im Durvalumab+FLOT-Arm hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 28,6 % der Patient:innen (97 von 339) im Vergleich zu 38,4 % (124 von 323) im Placebo+FLOT-Arm ein Rezidivraten-Ereignis. Das Risiko für das Wiederauftreten der

Erkrankung war somit unter Durvalumab+FLOT im Vergleich zum Placebo+FLOT-Arm statistisch signifikant um 26,0 % reduziert (RR [95 %-KI]: 0,74 [0,59; 0,92]; p = 0,0040).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-26: Operationalisierung vom Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)

Studie	Operationalisierung
MATTERHORN	**EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)** Definition Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, unterteilt einerseits in Symptomskalen, Einzelsymptome sowie einem Score zu finanziellen Schwierigkeiten (Symptomatik) und andererseits in Funktionsskalen sowie einem Score zum globalen Gesundheitsstatus (Lebensqualität). Zur Erhebung der Symptomatik dienen drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen) und die fünf Einzelsymptome (Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung). Die Patient:innen sollen beim Ausfüllen der Fragen den aktuellen Gesundheitszustand (größtenteils der letzten Woche) bewerten und die jeweiligen Fragen zur Symptombelastung auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Für jede Skala wurde ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Erhebung Der EORTC QLQ-C30 wurde von den Patient:innen zur Baseline sowie alle 4 Wochen in der neoadjuvanten und adjuvanten Behandlungsphase ausgefüllt. Anschließend wurde der EORTC QLQ-C30 an Tag 30 (±3 Tage), sowie 2 und 3 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben, gefolgt von einer Erhebung zu jeder geplanten Visite in der Nachbeobachtungsphase. Die Erhebung erfolgte bis Widerruf der Einverständniserklärung, Tod, Anwendung einer nicht Nicht-Studienmedikation nach

Studie	Operationalisierung
	Fortschreiten der Erkrankung oder Abbruch/Abschluss der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat. Analysepopulation Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Gesamtpopulation (FAS). Analysemethode Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach Region (Asien vs. Nicht-Asien), klinischem Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ), PD-L1-Status (TAP ≥1 % vs. TAP <1 %). Das HR und das zugehörige 95 %-KI für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit einem Term für die Behandlung und unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Das KI wurde mittels der Profile-Likelihood-Methode ermittelt. Die Auswertung erfolgte anhand einer Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung unter Verwendung der definierten Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung wird definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten Verschlechterung des jeweiligen Scores, ohne dass eine Bestätigung der Verschlechterung bei nachfolgenden Visiten erforderlich ist, und der Tod wird nicht als Ereignis berücksichtigt. Patient:innen mit auswertbaren Daten zur Baseline, die keine klinisch relevante Verschlechterung gemäß der MID erlitten, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Erhebung zensiert. Patient:innen ohne auswertbare Daten zur Baseline oder danach wurden an Tag 1 zensiert. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für nicht statistisch signifikante Ergebnisse sind die Kaplan-Meier-Kurven dem Anhang 4-G zu entnehmen. Datenschnitt 01.09.2025 (finale Analyse)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MATTERHORN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-27 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT		
	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]
EORTC QLQ-C30						
Baseline	474	425	89,7	470	433	92,1
Zyklus 2, Tag 29	474	429	90,5	470	410	87,2
Zyklus 3, Tag 1	363	293	80,7	352	277	78,7
Zyklus 4, Tag 29	349	290	83,1	340	278	81,8
Zyklus 5	342	262	76,6	332	260	78,3
Zyklus 6	337	288	85,5	322	276	85,7
Zyklus 7	323	283	87,6	312	266	85,3
Zyklus 8	316	285	90,2	308	268	87,0
Zyklus 9	300	268	89,3	297	260	87,5

Studie MATTERHORN Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT		
	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]
Zyklus 10	286	258	90,2	286	257	89,9
Zyklus 11	280	258	92,1	279	240	86,0
Zyklus 12	274	250	91,2	270	233	86,3
Zyklus 13	267	236	88,4	261	222	85,1
Zyklus 14	263	251	95,4	254	232	91,3
Tag 30 Follow-up	454	248	54,6	448	231	51,6
Zyklus 2 Follow-up	434	238	54,8	433	239	55,2
Zyklus 3 Follow-up	410	252	61,5	408	257	63,0
Zyklus 6 Follow-up	388	208	53,6	369	186	50,4
Zyklus 9 Follow-up	371	198	53,4	347	164	47,3
Zyklus 12 Follow-up	354	163	46,0	328	120	36,6
Zyklus 15 Follow-up	342	85	24,9	312	54	17,3
Zyklus 18 Follow-up	333	116	34,8	295	99	33,6
Zyklus 21 Follow-up	304	77	25,3	265	50	18,9
Zyklus 24 Follow-up	233	76	32,6	201	65	32,3
Zyklus 30 Follow-up	161	86	53,4	120	57	47,5
Zyklus 36 Follow-up	62	37	59,7	52	21	40,4
Zyklus 42 Follow-up	12	6	50,0	15	8	53,3
Zyklus 48 Follow-up	8	1	12,5	8	-	-
Gesamt	474	459	96,8	470	455	96,8

Datenschnitt: 01.09.25
a: Die Rücklaufquote ergibt sich aus der Anzahl der auswertbaren Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen (x100)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT			Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Appetitverlust	474	269 (56,8)	5,2 [4,7; 5,6]	474	256 (54,0)	5,5 [4,9; 6,0]	1,08 [0,91; 1,28] 0,4067
Verstopfung	474	164 (34,6)	24,4 [14,6; 37,2]	474	169 (35,7)	16,8 [11,0; 28,0]	0,89 [0,71; 1,10] 0,2801
Diarrhö	474	314 (66,2)	1,6 [1,3; 4,5]	474	293 (61,8)	4,6 [4,1; 5,1]	**1,20 [1,03; 1,41] 0,0277**
Dyspnoe	474	206 (43,5)	8,7 [7,3; 14,5]	474	210 (44,3)	7,7 [6,9; 9,3]	0,90 [0,74; 1,10] 0,3072
Fatigue	474	335 (70,7)	1,4 [1,2; 4,0]	474	322 (67,9)	1,4 [1,2; 4,2]	1,10 [0,94; 1,29] 0,2483
finanzielle Schwierigkeiten	474	175 (36,9)	14,8 [9,6; 23,2]	474	188 (39,7)	9,5 [8,0; 18,7]	0,94 [0,77; 1,16] 0,5732
Übelkeit und Erbrechen	474	285 (60,1)	4,9 [4,2; 5,3]	474	282 (59,5)	4,7 [4,1; 5,2]	1,00 [0,84; 1,18] 0,9572
Schmerzen	474	247 (52,1)	6,2 [5,6; 8,0]	474	255 (53,8)	5,8 [5,3; 7,1]	0,90 [0,75; 1,07] 0,2294
Schlaflosigkeit	474	228 (48,1)	7,1 [6,4; 8,9]	474	204 (43,0)	8,8 [7,4; 11,8]	1,13 [0,93; 1,36] 0,2130

Datenschnitt: 01.09.25
Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-26) zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

In der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den EORTC QLQ-C30 zeigte sich für das Symptom Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+FLOT.

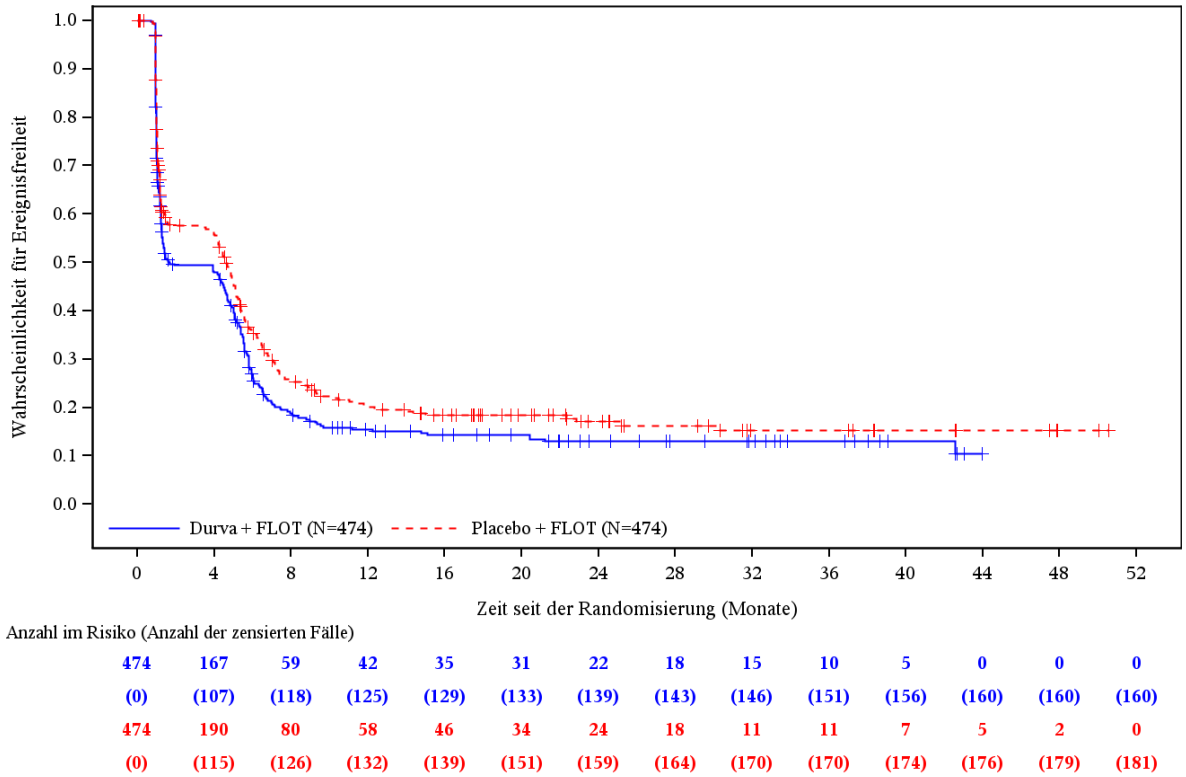


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: EORTC QLQ-STO22 – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-30: Operationalisierung vom Endpunkt EORTC QLQ-STO22

Studie	Operationalisierung
MATTERHORN	**EORTC QLQ-STO22** Definition Der EORTC QLQ-STO22 ist ein speziell entwickeltes Erweiterungsmodul des EORTC QLQ-C30 für das Magenkarzinom. Der EORTC QLQ-STO22 umfasst 22 Items und erhebt die gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. den Gesundheitszustand anhand von fünf Multi-Item Symptomskalen (Dysphagie, Schmerzen, Reflux, Einschränkungen beim Essen, Angst), zwei Einzel-Item Symptomskalen (Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen) einer ein bis zwei Items umfassenden Symptomskala (Haarverlust) und einer Einzel-Item Funktionsskala (Körperbild). Die Auswertung des EORTC QLQ-STO22 erfolgt entsprechend dem EORTC QLQ-C30 durch lineare Transformation, wobei für jede Skala ein Score von 0 bis 100 abgeleitet wurde. Aus niedrigeren Werten kann eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Erhebung Der EORTC QLQ-STO22 wurde von den Patient:innen zur Baseline sowie alle 4 Wochen in der neoadjuvanten und adjuvanten Behandlungsphase ausgefüllt. Anschließend wurde der EORTC QLQ-STO22 an Tag 30 (±3 Tage), sowie 2 und 3 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben, gefolgt von einer Erhebung zu jeder geplanten Visite in der Nachbeobachtungsphase. Die Erhebung erfolgte bis Widerruf der Einverständniserklärung, Tod, Anwendung einer nicht Nicht-Studienmedikation nach Fortschreiten der Erkrankung oder Abbruch/Abschluss der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat. Analysepopulation Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Gesamtpopulation (FAS). Analysemethode Die statistischen Analysemethoden sind Tabelle 4-26 zu entnehmen. Datenschnitt 01.09.2025 (finale Analyse)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MATTERHORN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-31 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-STO22 erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-STO22 waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Rücklaufquoten des EORTC QLQ-STO22 und IL38 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT		
	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]
EORTC QLQ-STO22 und IL38						
Baseline	474	423	89,2	470	430	91,5
Zyklus 2, Tag 29	474	419	88,4	470	406	86,4
Zyklus 3, Tag 1	363	285	78,5	352	272	77,3
Zyklus 4, Tag 29	349	285	81,7	340	276	81,2
Zyklus 5	342	257	75,1	332	259	78,0
Zyklus 6	336	283	84,2	322	273	84,8
Zyklus 7	323	279	86,4	312	266	85,3
Zyklus 8	316	283	89,6	308	268	87,0
Zyklus 9	299	267	89,3	297	259	87,2
Zyklus 10	286	258	90,2	286	257	89,9
Zyklus 11	280	256	91,4	279	240	86,0
Zyklus 12	274	250	91,2	270	232	85,9
Zyklus 13	266	232	87,2	261	220	84,3
Zyklus 14	263	251	95,4	254	232	91,3
Tag 30 Follow-up	454	245	54,0	448	231	51,6
Zyklus 2 Follow-up	434	237	54,6	433	237	54,7
Zyklus 3 Follow-up	410	252	61,5	408	254	62,3
Zyklus 6 Follow-up	388	206	53,1	369	185	50,1
Zyklus 9 Follow-up	371	198	53,4	347	162	46,7
Zyklus 12 Follow-up	354	161	45,5	328	117	35,7
Zyklus 15 Follow-up	342	83	24,3	312	54	17,3
Zyklus 18 Follow-up	333	116	34,8	295	98	33,2
Zyklus 21 Follow-up	304	76	25,0	265	50	18,9
Zyklus 24 Follow-up	233	76	32,6	201	65	32,3
Zyklus 30 Follow-up	161	86	53,4	119	55	46,2

Studie MATTERHORN Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT		
	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]
Zyklus 36 Follow-up	60	34	56,7	52	21	40,4
Zyklus 42 Follow-up	12	6	50,0	14	7	50,0
Zyklus 48 Follow-up	8	1	12,5	8	-	-
Gesamt	474	459	96,8	470	455	96,8

Datenschnitt: 01.09.25
a: Die Rücklaufquote ergibt sich aus der Anzahl der auswertbaren Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen (x100)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-STO22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT			Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Angst	474	226 (47,7)	6,7 [6,0; 8,4]	474	230 (48,5)	6,5 [6,0; 7,1]	0,92 [0,77; 1,11] 0,4088
Körperbild	474	252 (53,2)	5,7 [5,1; 6,3]	474	228 (48,1)	6,1 [5,6; 7,7]	1,20 [0,9995; 1,43] 0,0624
Mundtrockenheit	474	265 (55,9)	5,1 [4,6; 5,6]	474	244 (51,5)	5,9 [5,2; 6,3]	**1,21 [1,01; 1,44] 0,0393**
Dysphagie	474	253 (53,4)	5,8 [5,4; 6,2]	474	240 (50,6)	5,9 [5,3; 6,5]	1,09 [0,91; 1,30] 0,3470
Einschränkungen beim Essen	474	243 (51,3)	6,2 [5,6; 7,0]	474	231 (48,7)	5,8 [5,4; 6,3]	1,02 [0,85; 1,22] 0,8694
Haarverlust	474	377 (79,5)	1,1 [1,0; 1,1]	474	367 (77,4)	1,1 [1,0; 1,1]	1,09 [0,94; 1,26] 0,2879

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT			Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Schmerzen	474	210 (44,3)	9,5 [7,7; 11,4]	474	193 (40,7)	9,0 [7,0; 12,1]	1,10 [0,90; 1,33] 0,3703
Reflux	474	257 (54,2)	5,8 [5,0; 6,5]	474	250 (52,7)	5,9 [5,3; 6,6]	1,08 [0,90; 1,28] 0,4270
Geschmacksstörungen	474	310 (65,4)	3,6 [1,3; 4,6]	474	278 (58,6)	4,3 [1,3; 5,3]	1,17 [0,9954; 1,38] 0,0606

Datenschnitt: 01.09.25
Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-30) zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

In der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den EORTC QLQ-STO22 zeigte sich für das Symptom Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+FLOT.

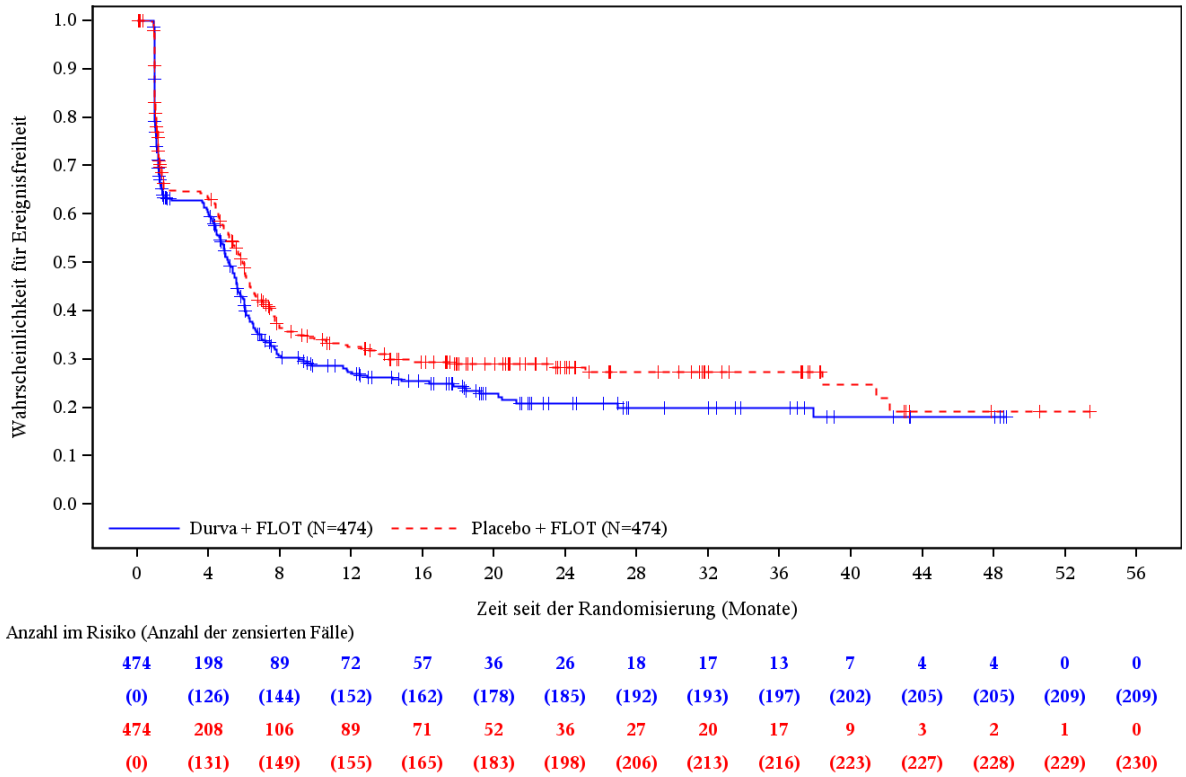


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung EORTC QLQ-STO22 Mundtrockenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.6 Morbidität: EORTC QLQ-IL38 – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-34: Operationalisierung vom Endpunkt EORTC QLQ-IL38

Studie	Operationalisierung
MATTERHORN	**EORTC QLQ-IL38** Definition Der EORTC QLQ-IL38 umfasst die zwei zusätzlichen Items Schwierigkeiten beim Schlucken und Gewichtsverlust aus der EORTC Item Library. Die Auswertung des EORTC QLQ-IL38 erfolgt entsprechend dem EORTC QLQ-C30 durch lineare Transformation, sodass für jede Skala ein Score von 0 bis 100 abgeleitet wurde. Aus niedrigeren Werten kann eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Erhebung Der EORTC QLQ-IL38 wurde von den Patient:innen zur Baseline sowie alle 4 Wochen in der neoadjuvanten und adjuvanten Behandlungsphase ausgefüllt. Anschließend wurde der EORTC QLQ-IL38 an Tag 30 (±3 Tage), sowie 2 und 3 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben, gefolgt von einer Erhebung zu jeder geplanten Visite in der Nachbeobachtungsphase. Die Erhebung erfolgte bis Widerruf der Einverständniserklärung, Tod, Anwendung einer nicht Nicht-Studienmedikation nach Fortschreiten der Erkrankung oder Abbruch/Abschluss der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat. Analysepopulation Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Gesamtpopulation (FAS). Analysemethode Die statistischen Analysemethoden sind Tabelle 4-26 zu entnehmen. Datenschnitt 01.09.2025 (finale Analyse)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-IL38 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MATTERHORN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-35 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-IL38 erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-IL38 waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-IL38 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Eine Übersicht der Rücklaufquoten ist der Tabelle 4-32 zu entnehmen.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-IL38 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	**Durvalumab+FLOT**			**Placebo+FLOT**			**Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Schwierigkeiten beim Schlucken	474	195 (41,1)	7,9 [6,9; 11,5]	474	182 (38,4)	8,6 [6,8; 12,9]	1,09 [0,89; 1,34] 0,3885
Gewichtsverlust	474	255 (53,8)	5,6 [5,2; 6,1]	474	248 (52,3)	5,5 [5,2; 6,0]	1,03 [0,86; 1,23] 0,7633

Datenschnitt: 01.09.25
Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-34) zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

In der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den EORTC QLQ-IL38 zeigte sich für keines der Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.7 Morbidität: EQ-5D VAS – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-37: Operationalisierung vom Endpunkt EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
MATTERHORN	**EQ-5D VAS** Definition Die EQ-5D VAS ist eine Komponente des standardisierten, generischen Instruments zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes der Patient:innen. Bei der visuellen Analogskala (VAS) handelt es sich um eine 20 cm lange Skala, auf der die Patient:innen ihren aktuellen Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheits-zustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) einstufen. Erhebung Die EQ-5D VAS wurde von den Patient:innen zur Baseline sowie alle 4 Wochen in der neoadjuvanten und adjuvanten Behandlungsphase ausgefüllt. Anschließend wurde Die EQ-5D VAS an Tag 30 (±3 Tage), sowie 2 und 3 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben, gefolgt von einer Erhebung zu jeder geplanten Visite in der Nachbeobachtungsphase. Die Erhebung erfolgte bis Widerruf der Einverständniserklärung, Tod, Anwendung einer nicht Nicht-Studienmedikation nach Fortschreiten der Erkrankung oder Abbruch/Abschluss der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat. Analysepopulation Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Gesamtpopulation (FAS). Analysemethode Die statistischen Analysemethoden sind Tabelle 4-26 zu entnehmen. Die Auswertung erfolgte anhand einer Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung unter Verwendung der definierten MID von 15 Punkten. Datenschnitt 01.09.2025 (finale Analyse)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MATTERHORN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-38 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts EQ-5D VAS erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts EQ-5D VAS waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Rücklaufquoten des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT		
	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]
EQ-5D VAS						
Baseline	474	423	89,2	470	429	91,3
Zyklus 2, Tag 29	474	416	87,8	470	405	86,2
Zyklus 3, Tag 1	363	282	77,7	352	270	76,7
Zyklus 4, Tag 29	349	285	81,7	340	275	80,9
Zyklus 5	342	255	74,6	332	259	78,0
Zyklus 6	336	282	83,9	322	271	84,2
Zyklus 7	323	278	86,1	312	266	85,3
Zyklus 8	316	283	89,6	308	267	86,7
Zyklus 9	299	266	89,0	297	258	86,9
Zyklus 10	286	257	89,9	286	256	89,5
Zyklus 11	280	256	91,4	279	240	86,0
Zyklus 12	274	250	91,2	270	232	85,9
Zyklus 13	266	232	87,2	261	219	83,9
Zyklus 14	263	249	94,7	254	232	91,3
Tag 30 Follow-up	454	245	54,0	448	230	51,3
Zyklus 2 Follow-up	434	237	54,6	433	237	54,7
Zyklus 3 Follow-up	410	252	61,5	408	253	62,0
Zyklus 6 Follow-up	388	206	53,1	369	185	50,1
Zyklus 9 Follow-up	371	195	52,6	347	161	46,4
Zyklus 12 Follow-up	354	161	45,5	328	117	35,7
Zyklus 15 Follow-up	342	82	24,0	312	54	17,3
Zyklus 18 Follow-up	333	116	34,8	295	97	32,9
Zyklus 21 Follow-up	304	76	25,0	265	50	18,9
Zyklus 24 Follow-up	233	76	32,6	201	65	32,3
Zyklus 30 Follow-up	161	86	53,4	119	55	46,2

Studie MATTERHORN Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT		
	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]
Zyklus 36 Follow-up	60	34	56,7	52	21	40,4
Zyklus 42 Follow-up	12	6	50,0	14	7	50,0
Zyklus 48 Follow-up	8	1	12,5	8	-	-
Gesamt	474	458	96,6	470	455	96,8

Datenschnitt: 01.09.25
a: Die Rücklaufquote ergibt sich aus der Anzahl der auswertbaren Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen (x100)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT			Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
EQ-5D VAS	474	209 (44,1)	9,2 [6,7; 11,4]	474	199 (42,0)	10,8 [7,9; 13,1]	1,07 [0,88; 1,30] 0,5163

Datenschnitt: 01.09.25
Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-37) zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

In der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.8 Morbidität: PGIS – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-41: Operationalisierung vom Endpunkt PGIS

Studie	Operationalisierung
MATTERHORN	**PGIS** Definition Der PGIS ist Bestandteil eines indikationsübergreifenden Fragebogens, welcher zur Bewertung der Krankheitsschwere durch die Patient:innen eingesetzt wird. Die Bewertung findet anhand von sechs Antwortoptionen von „keine Symptome“ bis „sehr schwer“ statt und bezieht sich auf die letzten sieben Tage. Erhebung Der PGIS wurde von den Patient:innen zur Baseline sowie alle 4 Wochen in der neoadjuvanten und adjuvanten Behandlungsphase ausgefüllt. Anschließend wurde der PGIS an Tag 30 (±3 Tage), sowie 2 und 3 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben, gefolgt von einer Erhebung zu jeder geplanten Visite in der Nachbeobachtungsphase. Die Erhebung erfolgte bis Widerruf der Einverständniserklärung, Tod, Anwendung einer nicht Nicht-Studienmedikation nach Fortschreiten der Erkrankung oder Abbruch/Abschluss der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat. Analysepopulation Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Gesamtpopulation (FAS). Analysemethode Die statistischen Analysemethoden sind Tabelle 4-26 zu entnehmen. Die Auswertung erfolgte anhand einer Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung unter Verwendung einer MID von 1, dies entspricht mehr als 15 % der Skalenspannweite (15 % = 0,75). Datenschnitt 01.09.2025 (finale Analyse)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MATTERHORN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-42 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts PGIS erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts PGIS waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Rücklaufquoten des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT		
	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]
PGIS						
Baseline	474	421	88,8	470	427	90,9
Zyklus 2, Tag 29	474	412	86,9	470	404	86,0
Zyklus 3, Tag 1	363	281	77,4	352	268	76,1
Zyklus 4, Tag 29	349	282	80,8	340	273	80,3
Zyklus 5	342	250	73,1	332	258	77,7
Zyklus 6	336	279	83,0	322	269	83,5
Zyklus 7	323	275	85,1	312	266	85,3
Zyklus 8	315	280	88,9	308	263	85,4
Zyklus 9	299	264	88,3	297	258	86,9
Zyklus 10	286	257	89,9	286	255	89,2
Zyklus 11	280	256	91,4	279	240	86,0
Zyklus 12	274	248	90,5	270	231	85,6
Zyklus 13	266	231	86,8	261	219	83,9
Zyklus 14	263	249	94,7	254	232	91,3
Tag 30 Follow-up	454	243	53,5	448	230	51,3
Zyklus 2 Follow-up	434	237	54,6	433	233	53,8
Zyklus 3 Follow-up	410	250	61,0	408	252	61,8
Zyklus 6 Follow-up	388	205	52,8	369	182	49,3
Zyklus 9 Follow-up	371	193	52,0	347	160	46,1
Zyklus 12 Follow-up	354	161	45,5	328	117	35,7
Zyklus 15 Follow-up	342	81	23,7	312	54	17,3
Zyklus 18 Follow-up	333	116	34,8	295	97	32,9
Zyklus 21 Follow-up	304	76	25,0	265	50	18,9
Zyklus 24 Follow-up	232	75	32,3	201	65	32,3
Zyklus 30 Follow-up	161	86	53,4	119	55	46,2

Studie MATTERHORN Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT		
	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]
Zyklus 36 Follow-up	60	34	56,7	52	21	40,4
Zyklus 42 Follow-up	12	6	50,0	14	7	50,0
Zyklus 48 Follow-up	8	1	12,5	8	-	-
Gesamt	474	458	96,6	470	455	96,8

Datenschnitt: 01.09.25
a: Die Rücklaufquote ergibt sich aus der Anzahl der auswertbaren Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen (x100)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT			Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
PGIS	474	228 (48,1)	6,3 [5,5; 7,9]	474	234 (49,4)	6,3 [5,5; 7,7]	1,02 [0,85; 1,23] 0,8193

Datenschnitt: 01.09.25
Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-41) zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

In der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den PGIS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.9 Morbidität: PGIC – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-45: Operationalisierung vom Endpunkt PGIC

Studie	Operationalisierung
MATTERHORN	**PGIC** Definition Der PGIC ist Bestandteil eines indikationsübergreifenden Fragebogens, welcher zur Bewertung der Veränderung des Gesundheitszustands im Vergleich zum Beginn der Studienbehandlung durch die Patient:innen eingesetzt wird. Die Skala reicht von +3 („deutlich besser“) bis -3 („deutlich schlechter“), wobei positive Werte eine Verbesserung und negative Werte eine Verschlechterung anzeigen. Eine unveränderte Symptomatik wird mit 0 („unverändert“) beschrieben. Erhebung Der PGIC wurde von den Patient:innen alle 4 Wochen in der neoadjuvanten und adjuvanten Behandlungsphase ausgefüllt, wobei keine Erhebung zur Baseline erfolgte. Anschließend wurde der PGIC an Tag 30 (±3 Tage), sowie 2 und 3 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben, gefolgt von einer Erhebung zu jeder geplanten Visite in der Nachbeobachtungsphase. Die Erhebung erfolgte bis Widerruf der Einverständniserklärung, Tod, Anwendung einer nicht Nicht-Studienmedikation nach Fortschreiten der Erkrankung oder Abbruch/Abschluss der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat. Analysepopulation Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Gesamtpopulation (FAS). Analysemethode Die statistischen Analysemethoden sind Tabelle 4-26 zu entnehmen. Die Auswertung erfolgte anhand einer Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung wird definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten Verschlechterung auf „ein wenig schlechter“, „moderat schlechter“ oder „deutlich schlechter“, ohne dass eine Bestätigung der Verschlechterung bei nachfolgenden Visiten erforderlich ist, und der Tod wird nicht als Ereignis berücksichtigt.

Studie	Operationalisierung
	Datenschnitt 01.09.2025 (finale Analyse)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MATTERHORN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-46 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts PGIC erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts PGIC waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Rücklaufquoten des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT		
	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]
PGIC						
Baseline	-	1	-	-	-	-
Zyklus 2, Tag 29	474	408	86,1	470	400	85,1
Zyklus 3, Tag 1	363	280	77,1	352	269	76,4
Zyklus 4, Tag 29	349	281	80,5	340	273	80,3
Zyklus 5	342	252	73,7	332	259	78,0
Zyklus 6	336	279	83,0	322	269	83,5
Zyklus 7	323	276	85,4	312	266	85,3
Zyklus 8	315	282	89,5	308	263	85,4
Zyklus 9	299	265	88,6	297	258	86,9
Zyklus 10	286	257	89,9	286	255	89,2
Zyklus 11	280	256	91,4	279	240	86,0
Zyklus 12	274	248	90,5	270	232	85,9
Zyklus 13	266	232	87,2	261	219	83,9
Zyklus 14	263	249	94,7	254	232	91,3
Tag 30 Follow-up	454	243	53,5	448	230	51,3
Zyklus 2 Follow-up	434	237	54,6	433	234	54,0
Zyklus 3 Follow-up	410	252	61,5	408	252	61,8
Zyklus 6 Follow-up	388	205	52,8	369	185	50,1
Zyklus 9 Follow-up	371	195	52,6	347	160	46,1
Zyklus 12 Follow-up	354	161	45,5	328	117	35,7
Zyklus 15 Follow-up	342	82	24,0	312	54	17,3
Zyklus 18 Follow-up	333	116	34,8	295	97	32,9

Studie MATTERHORN Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT		
	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]
Zyklus 21 Follow-up	304	76	25,0	265	50	18,9
Zyklus 24 Follow-up	232	75	32,3	201	65	32,3
Zyklus 30 Follow-up	161	86	53,4	119	55	46,2
Zyklus 36 Follow-up	60	34	56,7	52	21	40,4
Zyklus 42 Follow-up	12	6	50,0	14	7	50,0
Zyklus 48 Follow-up	8	1	12,5	8	-	-
Gesamt	474	439	92,6	470	430	91,5

Datenschnitt: 01.09.25
a: Die Rücklaufquote ergibt sich aus der Anzahl der auswertbaren Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen (x100)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT			Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
PGIC	474	155 (32,7)	NE [NE; NE]	474	143 (30,2)	42,5 [22,9; NE]	1,00 [0,80; 1,26] 0,9981

Datenschnitt: 01.09.25
Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-45) zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

In der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den PGIC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-49: Operationalisierung vom Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)

Studie	Operationalisierung
MATTERHORN	**EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)** Definition Neben den Fragen zur Symptomatik enthält der Fragebogen EORTC QLQ-C30 weitere Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese umfassen fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion) sowie den globalen Gesundheitsstatus. Die Bewertung der Funktionsskalen erfolgt analog zu den Symptomskalen und Einzelsymptomen auf einer Skala von eins bis vier während der globale Gesundheitsstatus auf einer Skala von eins („sehr schlecht“) bis sieben („ausgezeichnet“) bewertet wird. Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 erfolgt durch lineare Transformation, wobei für jede Skala ein Score von 0 bis 100 abgeleitet wurde. Hier stehen höhere Werte für eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus. Erhebung, Analysepopulation und Analysemethode Die Angaben sind Tabelle 4-26 zu entnehmen. Datenschnitt 01.09.2025 (finale Analyse)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MATTERHORN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-50 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Eine Übersicht der Rücklaufquoten ist der Tabelle 4-28 zu entnehmen.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT			Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
kognitive Funktion	474	245 (51,7)	6,3 [5,9; 7,8]	474	243 (51,3)	7,2 [6,5; 7,8]	1,00 [0,84; 1,20] 0,9968
emotionale Funktion	474	178 (37,6)	16,4 [11,7; 29,2]	474	190 (40,1)	13,4 [10,0; 17,4]	0,90 [0,73; 1,10] 0,3048
körperliche Funktion	474	274 (57,8)	5,9 [5,4; 6,3]	474	279 (58,9)	5,5 [5,1; 6,0]	0,91 [0,77; 1,08] 0,2774
globaler Gesundheitsstatus	474	253 (53,4)	5,8 [5,1; 6,2]	474	259 (54,6)	5,4 [4,8; 5,8]	0,93 [0,78; 1,11] 0,4054
Rollenfunktion	474	286 (60,3)	5,1 [4,6; 5,6]	474	292 (61,6)	4,6 [4,1; 5,1]	0,91 [0,78; 1,08] 0,2815
soziale Funktion	474	271 (57,2)	5,7 [4,9; 6,1]	474	262 (55,3)	5,6 [5,1; 6,3]	1,02 [0,86; 1,21] 0,8356

Datenschnitt: 01.09.25
Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-49) zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

In der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den EORTC QLQ-C30 zeigte sich für keine der Lebensqualitätsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.11 Sicherheit: PGITT – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-52: Operationalisierung vom Endpunkt PGITT

Studie	Operationalisierung
MATTERHORN	**PGITT** Definition Der PGITT ist ein indikationsübergreifendes Einzel-Item, welches zur Bewertung der Verträglichkeit der Behandlung durch die Patient:innen eingesetzt wird. Die Skala reicht von 1 („überhaupt nicht“) bis 5 („sehr gut“), wobei höhere Werte eine bessere Verträglichkeit anzeigen. Erhebung Der PGITT wurde von den Patient:innen zur Baseline sowie alle 4 Wochen in der neoadjuvanten und adjuvanten Behandlungsphase ausgefüllt. Die Erhebung erfolgte bis zum Ende der Behandlungsphase oder bis Widerruf der Einverständniserklärung, Tod, Anwendung einer nicht Nicht-Studienmedikation nach Fortschreiten der Erkrankung oder Abbruch/Abschluss der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat. Analysepopulation Die Analyse des Endpunkts erfolgte für alle randomisierten Patient:innen gemäß ihrer eingenommenen Studienmedikation (SAS). Analysemethode Die statistischen Analysemethoden sind Tabelle 4-26 zu entnehmen. Die Auswertung erfolgte anhand einer Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung unter Verwendung einer MID von 1, dies entspricht mehr als 15 % der Skalenspannweite (15 % = 0,6). Datenschnitt 01.09.2025 (finale Analyse)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGITT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MATTERHORN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-53 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts PGITT erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse erfolgte für alle randomisierten Patient:innen gemäß ihrer eingenommenen Studienmedikation (SAS). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts PGITT waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Rücklaufquote des PGITT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT		
	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]	Erwartete Anzahl Frage-bögen	Erhaltene und auswert-bare Frage-bögen	Rücklaufquote (%)[a]
PGITT						
Baseline	475	422	88,8	469	426	90,8
Zyklus 2, Tag 29	475	413	86,9	469	403	85,9
Zyklus 3, Tag 1	364	280	76,9	351	267	76,1
Zyklus 4, Tag 29	350	283	80,9	339	269	79,4
Zyklus 5	343	251	73,2	331	256	77,3
Zyklus 6	337	280	83,1	321	268	83,5
Zyklus 7	324	276	85,2	311	265	85,2
Zyklus 8	316	280	88,6	307	262	85,3
Zyklus 9	300	265	88,3	296	257	86,8
Zyklus 10	287	257	89,5	285	254	89,1
Zyklus 11	281	255	90,7	278	237	85,3
Zyklus 12	275	248	90,2	269	229	85,1
Zyklus 13	267	231	86,5	260	218	83,8
Zyklus 14	264	250	94,7	253	231	91,3
Gesamt	475	459	96,6	469	454	96,8

Datenschnitt: 01.09.25
a: Die Rücklaufquote ergibt sich aus der Anzahl der auswertbaren Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen (x100)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGITT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	**Durvalumab+FLOT**			**Placebo+FLOT**			**Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
PGITT	475	47 (9,9)	NE [NE; NE]	469	35 (7,5)	NE [NE; NE]	1,29 [0,84; 2,01] 0,2545
Datenschnitt: 01.09.25 Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-52) zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G							

In der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den PGITT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.12 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-56: Operationalisierung vom Endpunkt UE

Studie	Operationalisierung
MATTERHORN	**UE** Definition Es wurden alle UE erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Studienbehandlung bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, Widerruf der Einverständniserklärung, Tod, Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder Datenschnitt, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 27.1. Der Schweregrad der UE wurde anhand CTCAE Version 5.0 eingestuft. Ein SUE wurde definiert als ein UE, welches während jeder Phase der Studie auftreten kann und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • führt zum Tod, • ist unmittelbar lebensbedrohlich, • erfordert eine Hospitalisierung oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes, • führt zu anhaltender oder signifikanter Beeinträchtigung oder Invalidität, • führt zu kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern oder • ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das die Patient:innen gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern. Erhebung Die Erhebung erfolgte verblindet durch den/die Prüfarzt/-ärztin. Analysepopulation Die Analyse des Endpunkts erfolgte für alle randomisierten Patient:innen gemäß ihrer eingenommenen Studienmedikation (SAS). Analysemethode Für OR, RR und RD wurden das 95 %-KI und der p-Wert mittels Profile-Likelihood-Methode berechnet. Das OR wurde mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit einem Term für die Behandlung berechnet. Das RR wurde mithilfe eines log-binomialen Regressionsmodells mit einem Term für die Behandlung berechnet. Die RD wurde mithilfe eines binomialen Regressionsmodells unter Anwendung der identity Link-Funktion berechnet.

Studie	Operationalisierung
	Es werden folgende Analysen zu UE dargestellt: • UE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) • SUE • Therapieabbruch (von ≥1 Behandlungskomponente) aufgrund von UE (Darstellung nach SOC und PT nur deskriptiv) • UE (unabhängig vom Schweregrad), schwere UE und SUE nach SOC und PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten ab 10 Patient:innen und 1 % in einem der Studienarme Patient:innen, bei denen kein Ereignis aufgetreten war, wurden am Datum des Todes, Datum des Abbruchs der randomisierten Behandlung +90 Tage, Datum der Verabreichung einer Folgebehandlung oder Datenschnitt zensiert, je nach dem, was zuerst eintrat. Datenschnitt 01.09.2025 (finale Analyse)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MATTERHORN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-57 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung der Endpunkte zur Sicherheit erfolgte doppelt verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Patient:innen wurden somit gemäß ihrer tatsächlichen Behandlung analysiert, was dem Standardvorgehen für Sicherheitsanalysen entspricht und daher als adäquat eingestuft wird. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Endpunkte zur Sicherheit waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.1.12.1 Gesamtraten UE

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
UE	471/475 (99,2)	463/469 (98,7)	1,00 [0,99; 1,02]	1,53 [0,43; 6,00]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,5105
schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	367/475 (77,3)	354/469 (75,5)	1,02 [0,95; 1,10]	1,10 [0,82; 1,49]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,5189
SUE	231/475 (48,6)	207/469 (44,1)	1,10 [0,96; 1,27]	1,20 [0,93; 1,55]	0,04 [-0,02; 0,11]	0,1661
Therapieabbruch aufgrund von UE	143/475 (30,1)	107/469 (22,8)	1,32 [1,07; 1,64]	1,46 [1,09; 1,95]	0,07 [0,02; 0,13]	**0,0110**

Datenschnitt: 01.09.25
Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-56) zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

UE traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab+FLOT-Arm: 99,2 % versus Placebo+FLOT-Arm: 98,7 %). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,99; 1,02]; p = 0,5105). Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥3 traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab+FLOT-Arm: 77,3 % versus Placebo+FLOT-Arm: 75,5 %). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 1,02 [0,95; 1,10]; p = 0,5189). SUE traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab+FLOT-Arm: 48,6 % versus Placebo+FLOT-Arm: 44,1 %). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 1,10 [0,96; 1,27]; p = 0,1661). Therapieabbrüche aufgrund von UE traten im Durvalumab+FLOT-Arm häufiger auf als im Placebo+FLOT-Arm (30,1 % versus 22,8 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+FLOT für Therapieabbrüche aufgrund von UE (RR [95 %-KI]: 1,32 [1,07; 1,64]; p = 0,0110).

4.3.1.3.1.12.2 UE nach SOC und PT

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
UE	471/475 (99,2)	463/469 (98,7)	1,00 [0,99; 1,02]	1,53 [0,43; 6,00]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,5105
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	307/475 (64,6)	302/469 (64,4)	1,00 [0,91; 1,10]	1,01 [0,77; 1,32]	0,00 [-0,06; 0,06]	0,9388
PT: Asthenie	95/475 (20,0)	71/469 (15,1)	1,32 [1,001; 1,75]	1,40 [1,001; 1,97]	0,05 [0,0001; 0,10]	**0,0494**
PT: Brustkorb-schmerz	12/475 (2,5)	16/469 (3,4)	0,74 [0,35; 1,54]	0,73 [0,34; 1,56]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,4221
PT: Ermüdung	137/475 (28,8)	146/469 (31,1)	0,93 [0,76; 1,13]	0,90 [0,68; 1,18]	-0,02 [-0,08; 0,04]	0,4430
PT: Fieber	95/475 (20,0)	71/469 (15,1)	1,32 [1,001; 1,75]	1,40 [1,001; 1,97]	0,05 [0,0001; 0,10]	**0,0494**
PT: Ödem peripher	32/475 (6,7)	30/469 (6,4)	1,05 [0,65; 1,71]	1,06 [0,63; 1,78]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,8329
PT: Schleimhaut-entzündung	27/475 (5,7)	23/469 (4,9)	1,16 [0,67; 2,01]	1,17 [0,66; 2,08]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,5924
PT: Schmerz	7/475 (1,5)	11/469 (2,3)	0,63 [0,23; 1,58]	0,62 [0,23; 1,60]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3256

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
PT: Schüttelfrost	18/475 (3,8)	10/469 (2,1)	1,78 [0,85; 3,96]	1,81 [0,84; 4,11]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,1307
PT: Unwohlsein	24/475 (5,1)	26/469 (5,5)	0,91 [0,53; 1,57]	0,91 [0,51; 1,61]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,7362
SOC: Augenerkrankungen	34/475 (7,2)	45/469 (9,6)	0,75 [0,48; 1,14]	0,73 [0,45; 1,15]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,1758
PT: Tränensekretion verstärkt	11/475 (2,3)	9/469 (1,9)	1,21 [0,50; 2,97]	1,21 [0,50; 3,03]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,6718
PT: Trockenes Auge	8/475 (1,7)	10/469 (2,1)	0,79 [0,30; 1,99]	0,79 [0,30; 2,01]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,6145
SOC: Endokrine Erkrankungen	67/475 (14,1)	21/469 (4,5)	3,15 [2,00; 5,19]	3,50 [2,14; 5,95]	0,10 [0,06; 0,13]	**<0,0001**
PT: Hyperthyreose	21/475 (4,4)	8/469 (1,7)	2,59 [1,21; 6,17]	2,67 [1,21; 6,46]	0,03 [0,01; 0,05]	**0,0139**
PT: Hypothyreose	37/475 (7,8)	8/469 (1,7)	4,57 [2,27; 10,47]	4,87 [2,36; 11,36]	0,06 [0,03; 0,09]	**<0,0001**
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	155/475 (32,6)	160/469 (34,1)	0,96 [0,80; 1,15]	0,94 [0,71; 1,23]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,6289
PT: Dysphonie	13/475 (2,7)	6/469 (1,3)	2,14 [0,85; 6,05]	2,17 [0,85; 6,22]	0,01 [0,00; 0,03]	0,1066
PT: Dyspnoe	26/475 (5,5)	23/469 (4,9)	1,12 [0,65; 1,94]	1,12 [0,63; 2,01]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,6931
PT: Epistaxis	38/475 (8,0)	51/469 (10,9)	0,74 [0,49; 1,09]	0,71 [0,46; 1,10]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,1302
PT: Husten	42/475 (8,8)	41/469 (8,7)	1,01 [0,67; 1,53]	1,01 [0,64; 1,59]	0,00 [-0,04; 0,04]	0,9567
PT: Lungenembolie	20/475 (4,2)	9/469 (1,9)	2,19 [1,04; 5,02]	2,25 [1,04; 5,24]	0,02 [0,001; 0,05]	**0,0388**
PT: Pleuraerguss	14/475 (2,9)	29/469 (6,2)	0,48 [0,25; 0,87]	0,46 [0,23; 0,87]	-0,03 [-0,06; -0,01]	**0,0161**
PT: Pneumonitis	15/475 (3,2)	5/469 (1,1)	2,96 [1,16; 9,05]	3,03 [1,16; 9,36]	0,02 [0,003; 0,04]	**0,0224**
PT: Schluckauf	19/475 (4,0)	22/469 (4,7)	0,85 [0,46; 1,55]	0,85 [0,45; 1,59]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,6025

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
PT: Schmerzen im Oropharynx	9/475 (1,9)	11/469 (2,3)	0,81 [0,33; 1,93]	0,80 [0,32; 1,96]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,6304
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	18/475 (3,8)	18/469 (3,8)	0,99 [0,52; 1,89]	0,99 [0,50; 1,93]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,9690
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	257/475 (54,1)	239/469 (51,0)	1,06 [0,94; 1,20]	1,13 [0,88; 1,47]	0,03 [-0,03; 0,09]	0,3331
PT: Alopezie	145/475 (30,5)	149/469 (31,8)	0,96 [0,79; 1,16]	0,94 [0,72; 1,24]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,6800
PT: Ausschlag	65/475 (13,7)	34/469 (7,2)	1,89 [1,28; 2,83]	2,03 [1,32; 3,17]	0,06 [0,03; 0,10]	**0,0011**
PT: Ausschlag makulo-papulös	15/475 (3,2)	5/469 (1,1)	2,96 [1,16; 9,05]	3,03 [1,16; 9,36]	0,02 [0,003; 0,04]	**0,0224**
PT: Erythem	12/475 (2,5)	7/469 (1,5)	1,69 [0,69; 4,51]	1,71 [0,68; 4,63]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2552
PT: Palmar-plantares Erythrodysaesthe-siesyndrom	24/475 (5,1)	22/469 (4,7)	1,08 [0,61; 1,91]	1,08 [0,60; 1,97]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,7963
PT: Pruritus	51/475 (10,7)	25/469 (5,3)	2,01 [1,28; 3,25]	2,14 [1,31; 3,56]	0,05 [0,02; 0,09]	**0,0021**
PT: Trockene Haut	36/475 (7,6)	22/469 (4,7)	1,62 [0,97; 2,75]	1,67 [0,97; 2,92]	0,03 [0,00; 0,06]	0,0634
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	44/475 (9,3)	32/469 (6,8)	1,36 [0,88; 2,12]	1,39 [0,87; 2,26]	0,02 [-0,01; 0,06]	0,1674
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	239/475 (50,3)	254/469 (54,2)	0,93 [0,82; 1,05]	0,86 [0,66; 1,11]	-0,04 [-0,10; 0,03]	0,2373
PT: Anämie	119/475 (25,1)	147/469 (31,3)	0,80 [0,65; 0,98]	0,73 [0,55; 0,97]	-0,06 [-0,12; -0,01]	**0,0316**
PT: Febrile Neutropenie	17/475 (3,6)	17/469 (3,6)	0,99 [0,51; 1,92]	0,99 [0,49; 1,97]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9699
PT: Leukopenie	27/475 (5,7)	30/469 (6,4)	0,89 [0,53; 1,47]	0,88 [0,51; 1,51]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,6459
PT: Lymphopenie	10/475 (2,1)	10/469 (2,1)	0,99 [0,41; 2,38]	0,99 [0,40; 2,43]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9771

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
PT: Neutropenie	153/475 (32,2)	155/469 (33,0)	0,97 [0,81; 1,17]	0,96 [0,73; 1,26]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,7835
PT: Thrombozytopenie	31/475 (6,5)	25/469 (5,3)	1,22 [0,74; 2,06]	1,24 [0,72; 2,15]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,4363
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	409/475 (86,1)	391/469 (83,4)	1,03 [0,98; 1,09]	1,24 [0,87; 1,77]	0,03 [-0,02; 0,07]	0,2421
PT: Abdominalschmerz	82/475 (17,3)	96/469 (20,5)	0,84 [0,65; 1,10]	0,81 [0,58; 1,12]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,2078
PT: Bauch aufgetrieben	23/475 (4,8)	17/469 (3,6)	1,34 [0,73; 2,51]	1,35 [0,72; 2,60]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,3523
PT: Diarrhö	296/475 (62,3)	270/469 (57,6)	1,08 [0,98; 1,20]	1,22 [0,94; 1,58]	0,05 [-0,02; 0,11]	0,1366
PT: Dyspepsie	33/475 (6,9)	27/469 (5,8)	1,21 [0,74; 1,99]	1,22 [0,72; 2,08]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,4531
PT: Dysphagie	47/475 (9,9)	36/469 (7,7)	1,29 [0,85; 1,96]	1,32 [0,84; 2,09]	0,02 [-0,01; 0,06]	0,2280
PT: Erbrechen	124/475 (26,1)	120/469 (25,6)	1,02 [0,82; 1,27]	1,03 [0,77; 1,38]	0,01 [-0,05; 0,06]	0,8555
PT: Flatulenz	11/475 (2,3)	21/469 (4,5)	0,52 [0,24; 1,04]	0,51 [0,23; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,001]	0,0644
PT: Gastroösophageale Refluxerkrankung	35/475 (7,4)	41/469 (8,7)	0,84 [0,54; 1,30]	0,83 [0,52; 1,33]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,4378
PT: Hämorrhoiden	7/475 (1,5)	10/469 (2,1)	0,69 [0,25; 1,78]	0,69 [0,25; 1,80]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,4457
PT: Kolitis	12/475 (2,5)	6/469 (1,3)	1,97 [0,77; 5,63]	2,00 [0,77; 5,79]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,1572
PT: Mundtrockenheit	25/475 (5,3)	14/469 (3,0)	1,76 [0,94; 3,44]	1,81 [0,94; 3,61]	0,02 [0,00; 0,05]	0,0766
PT: Obstipation	77/475 (16,2)	81/469 (17,3)	0,94 [0,71; 1,25]	0,93 [0,66; 1,30]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,6626
PT: Oesophagitis	5/475 (1,1)	12/469 (2,6)	0,41 [0,13; 1,10]	0,41 [0,13; 1,10]	-0,02 [-0,03; 0,002]	0,0776
PT: Schmerzen Oberbauch	26/475 (5,5)	27/469 (5,8)	0,95 [0,56; 1,61]	0,95 [0,54; 1,65]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,8501

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
PT: Stomatitis	60/475 (12,6)	44/469 (9,4)	1,35 [0,94; 1,96]	1,40 [0,93; 2,12]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,1101
PT: Übelkeit	242/475 (50,9)	238/469 (50,7)	1,00 [0,89; 1,14]	1,01 [0,78; 1,30]	0,00 [-0,06; 0,07]	0,9507
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	34/475 (7,2)	28/469 (6,0)	1,20 [0,74; 1,96]	1,21 [0,72; 2,05]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,4610
PT: Arzneimittel-überempfindlich-keit	19/475 (4,0)	12/469 (2,6)	1,56 [0,78; 3,28]	1,59 [0,77; 3,40]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,2121
PT: Überempfind-lichkeit	11/475 (2,3)	10/469 (2,1)	1,09 [0,46; 2,58]	1,09 [0,45; 2,64]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,8483
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	280/475 (58,9)	262/469 (55,9)	1,06 [0,95; 1,18]	1,13 [0,88; 1,47]	0,03 [-0,03; 0,09]	0,3380
PT: Dysaesthesie	11/475 (2,3)	8/469 (1,7)	1,36 [0,55; 3,48]	1,37 [0,55; 3,56]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,5036
PT: Synkope	10/475 (2,1)	6/469 (1,3)	1,65 [0,62; 4,80]	1,66 [0,61; 4,91]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,3230
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	8/475 (1,7)	10/469 (2,1)	0,79 [0,30; 1,99]	0,79 [0,30; 2,01]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,6145
SOC: Gefäßerkran-kungen	75/475 (15,8)	77/469 (16,4)	0,96 [0,72; 1,29]	0,95 [0,67; 1,35]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,7928
PT: Hypertonie	19/475 (4,0)	20/469 (4,3)	0,94 [0,50; 1,74]	0,94 [0,49; 1,78]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,8383
PT: Hypotonie	13/475 (2,7)	16/469 (3,4)	0,80 [0,38; 1,65]	0,80 [0,37; 1,67]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,5478
SOC: Herzerkrank-ungen	41/475 (8,6)	36/469 (7,7)	1,12 [0,73; 1,73]	1,14 [0,71; 1,82]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,5916
PT: Vorhofflim-mern	10/475 (2,1)	5/469 (1,1)	1,97 [0,71; 6,30]	2,00 [0,70; 6,45]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,1973
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankun-gen	239/475 (50,3)	221/469 (47,1)	1,07 [0,94; 1,22]	1,14 [0,88; 1,47]	0,03 [-0,03; 0,10]	0,3262
PT: Aspirations-pneumonie	7/475 (1,5)	11/469 (2,3)	0,63 [0,23; 1,58]	0,62 [0,23; 1,60]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3256
PT: COVID-19	85/475 (17,9)	74/469 (15,8)	1,13 [0,85; 1,51]	1,16 [0,83; 1,64]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,3848

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
PT: Harnwegs-infektion	28/475 (5,9)	20/469 (4,3)	1,38 [0,79; 2,45]	1,41 [0,78; 2,57]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,2531
PT: Infektion	4/475 (0,8)	11/469 (2,3)	0,36 [0,10; 1,04]	0,35 [0,10; 1,04]	-0,02 [-0,03; 0,001]	0,0599
PT: Infektion der oberen Atemwege	13/475 (2,7)	12/469 (2,6)	1,07 [0,49; 2,35]	1,07 [0,48; 2,41]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,8646
PT: Infektion im Zusammenhang mit einem Medizin-produkt	13/475 (2,7)	8/469 (1,7)	1,60 [0,68; 4,02]	1,62 [0,68; 4,13]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2804
PT: Pneumonie	34/475 (7,2)	32/469 (6,8)	1,05 [0,66; 1,68]	1,05 [0,64; 1,74]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,8401
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	46/475 (9,7)	30/469 (6,4)	1,51 [0,98; 2,38]	1,57 [0,98; 2,55]	0,03 [0,00; 0,07]	0,0625
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	66/475 (13,9)	62/469 (13,2)	1,05 [0,76; 1,45]	1,06 [0,73; 1,54]	0,01 [-0,04; 0,05]	0,7619
PT: Angst	13/475 (2,7)	10/469 (2,1)	1,28 [0,57; 2,98]	1,29 [0,56; 3,05]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,5463
PT: Depression	7/475 (1,5)	10/469 (2,1)	0,69 [0,25; 1,78]	0,69 [0,25; 1,80]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,4457
PT: Schlaflosigkeit	34/475 (7,2)	38/469 (8,1)	0,88 [0,56; 1,38]	0,87 [0,54; 1,42]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,5846
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	120/475 (25,3)	99/469 (21,1)	1,20 [0,95; 1,51]	1,26 [0,93; 1,71]	0,04 [-0,01; 0,10]	0,1303
PT: Arthralgie	41/475 (8,6)	31/469 (6,6)	1,31 [0,84; 2,06]	1,33 [0,82; 2,18]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,2412
PT: Brust-schmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	17/475 (3,6)	7/469 (1,5)	2,40 [1,05; 6,15]	2,45 [1,05; 6,39]	0,02 [0,001; 0,04]	**0,0387**
PT: Myalgie	19/475 (4,0)	13/469 (2,8)	1,44 [0,73; 2,96]	1,46 [0,72; 3,06]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,2957
PT: Rückenschmerzen	24/475 (5,1)	29/469 (6,2)	0,82 [0,48; 1,38]	0,81 [0,46; 1,41]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,4502
PT: Schmerz in einer Extremität	13/475 (2,7)	12/469 (2,6)	1,07 [0,49; 2,35]	1,07 [0,48; 2,41]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,8646

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	219/475 (46,1)	232/469 (49,5)	0,93 [0,82; 1,07]	0,87 [0,68; 1,13]	-0,03 [-0,10; 0,03]	0,3012
PT: Appetit vermindert	145/475 (30,5)	141/469 (30,1)	1,02 [0,84; 1,23]	1,02 [0,77; 1,35]	0,00 [-0,05; 0,06]	0,8772
PT: Dehydratation	15/475 (3,2)	13/469 (2,8)	1,14 [0,55; 2,41]	1,14 [0,54; 2,47]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,7265
PT: Eisenmangel	10/475 (2,1)	8/469 (1,7)	1,23 [0,49; 3,21]	1,24 [0,48; 3,27]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,6533
PT: Hypoalbuminämie	31/475 (6,5)	39/469 (8,3)	0,78 [0,49; 1,23]	0,77 [0,47; 1,25]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,2937
PT: Hyperglykämie	15/475 (3,2)	9/469 (1,9)	1,65 [0,74; 3,88]	1,67 [0,73; 4,00]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2241
PT: Hypoglykämie	10/475 (2,1)	5/469 (1,1)	1,97 [0,71; 6,30]	2,00 [0,70; 6,45]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,1973
PT: Hypokaliämie	39/475 (8,2)	53/469 (11,3)	0,73 [0,49; 1,07]	0,70 [0,45; 1,08]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,1089
PT: Hyperkalzämie	14/475 (2,9)	21/469 (4,5)	0,66 [0,33; 1,27]	0,65 [0,32; 1,28]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,2121
PT: Hypomagnesiämie	7/475 (1,5)	20/469 (4,3)	0,35 [0,14; 0,77]	0,34 [0,13; 0,77]	-0,03 [-0,05; -0,01]	**0,0087**
PT: Hyponatriämie	11/475 (2,3)	11/469 (2,3)	0,99 [0,43; 2,28]	0,99 [0,42; 2,33]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9759
PT: Hyperphos-phatämie	9/475 (1,9)	10/469 (2,1)	0,89 [0,36; 2,19]	0,89 [0,35; 2,22]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,7950
SOC: Untersuchungen	247/475 (52,0)	255/469 (54,4)	0,96 [0,85; 1,08]	0,91 [0,70; 1,17]	-0,02 [-0,09; 0,04]	0,4654
PT: Alaninaminotrans-ferase erhöht	33/475 (6,9)	25/469 (5,3)	1,30 [0,79; 2,18]	1,33 [0,78; 2,29]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,3002
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	19/475 (4,0)	19/469 (4,1)	0,99 [0,53; 1,85]	0,99 [0,51; 1,90]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9681
PT: Amylase erhöht	18/475 (3,8)	10/469 (2,1)	1,78 [0,85; 3,96]	1,81 [0,84; 4,11]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,1307
PT: Aspartataamino-transferase erhöht	26/475 (5,5)	22/469 (4,7)	1,17 [0,67; 2,05]	1,18 [0,66; 2,12]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,5839

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	21/475 (4,4)	21/469 (4,5)	0,99 [0,54; 1,79]	0,99 [0,53; 1,84]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9664
PT: Gewicht erniedrigt	71/475 (14,9)	88/469 (18,8)	0,80 [0,60; 1,06]	0,76 [0,54; 1,07]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,1170
PT: Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	16/475 (3,4)	13/469 (2,8)	1,22 [0,59; 2,54]	1,22 [0,58; 2,61]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,5950
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	46/475 (9,7)	62/469 (13,2)	0,73 [0,51; 1,05]	0,70 [0,47; 1,05]	-0,04 [-0,08; 0,01]	0,0875
PT: Lipase erhöht	16/475 (3,4)	11/469 (2,3)	1,44 [0,68; 3,15]	1,45 [0,67; 3,25]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,3443
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	10/475 (2,1)	5/469 (1,1)	1,97 [0,71; 6,30]	2,00 [0,70; 6,45]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,1973
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	119/475 (25,1)	138/469 (29,4)	0,85 [0,69; 1,05]	0,80 [0,60; 1,07]	-0,04 [-0,10; 0,01]	0,1312
PT: Thrombozytenzahl vermindert	34/475 (7,2)	27/469 (5,8)	1,24 [0,76; 2,04]	1,26 [0,75; 2,14]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,3808
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	113/475 (23,8)	108/469 (23,0)	1,03 [0,82; 1,30]	1,04 [0,77; 1,41]	0,01 [-0,05; 0,06]	0,7823
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	33/475 (6,9)	17/469 (3,6)	1,92 [1,10; 3,47]	1,99 [1,10; 3,69]	0,03 [0,005; 0,06]	**0,0215**
PT: Schmerzen während eines Eingriffes	34/475 (7,2)	31/469 (6,6)	1,08 [0,68; 1,74]	1,09 [0,66; 1,81]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,7394

Datenschnitt: 01.09.25
Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-56) zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

Für die SOC: Endokrine Erkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten des Durvalumab+FLOT-Arms (RR [95 %-KI]: 3,15 [2,00; 5,19]; p < 0,0001).

Für die folgenden einzelnen PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den Durvalumab+FLOT-Arm im Vergleich zum Placebo+FLOT-Arm: Pleuraerguss, Anämie und Hypomagnesiämie. Die jeweiligen Effektschätzer sind Tabelle 4-58 zu entnehmen.

Weiterhin zeigte sich für die folgenden einzelnen PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+FLOT: Asthenie, Fieber, Hyperthyreose, Hypothyreose, Lungenembolie, Pneumonitis, Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Pruritus, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion. Die jeweiligen Effektschätzer sind Tabelle 4-58 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.12.3 Schwere UE nach SOC und PT

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE mit CTCAE-Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	367/475 (77,3)	354/469 (75,5)	1,02 [0,95; 1,10]	1,10 [0,82; 1,49]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,5189
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34/475 (7,2)	36/469 (7,7)	0,93 [0,59; 1,47]	0,93 [0,57; 1,51]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,7613
PT: Asthenie	15/475 (3,2)	12/469 (2,6)	1,23 [0,58; 2,66]	1,24 [0,58; 2,73]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,5803
PT: Ermüdung	9/475 (1,9)	13/469 (2,8)	0,68 [0,28; 1,57]	0,68 [0,28; 1,59]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3706
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25/475 (5,3)	26/469 (5,5)	0,95 [0,55; 1,62]	0,95 [0,54; 1,67]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,8488
PT: Lungenembolie	13/475 (2,7)	5/469 (1,1)	2,57 [0,98; 7,95]	2,61 [0,98; 8,19]	0,02 [0,00; 0,04]	0,0561
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12/475 (2,5)	7/469 (1,5)	1,69 [0,69; 4,51]	1,71 [0,68; 4,63]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2552
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	134/475 (28,2)	138/469 (29,4)	0,96 [0,78; 1,17]	0,94 [0,71; 1,25]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,6806
PT: Anämie	24/475 (5,1)	24/469 (5,1)	0,99 [0,57; 1,72]	0,99 [0,55; 1,77]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9639
PT: Febrile Neutropenie	17/475 (3,6)	17/469 (3,6)	0,99 [0,51; 1,92]	0,99 [0,49; 1,97]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9699

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
PT: Neutropenie	101/475 (21,3)	104/469 (22,2)	0,96 [0,75; 1,22]	0,95 [0,70; 1,29]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,7341
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	110/475 (23,2)	84/469 (17,9)	1,29 [1,005; 1,67]	1,38 [1,01; 1,90]	0,05 [0,001; 0,10]	**0,0458**
PT: Diarrhö	30/475 (6,3)	28/469 (6,0)	1,06 [0,64; 1,75]	1,06 [0,62; 1,81]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,8250
PT: Erbrechen	9/475 (1,9)	14/469 (3,0)	0,63 [0,27; 1,43]	0,63 [0,26; 1,45]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,2755
PT: Übelkeit	13/475 (2,7)	7/469 (1,5)	1,83 [0,76; 4,84]	1,86 [0,75; 4,98]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,1809
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	13/475 (2,7)	13/469 (2,8)	0,99 [0,46; 2,13]	0,99 [0,45; 2,17]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9738
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	35/475 (7,4)	25/469 (5,3)	1,38 [0,84; 2,30]	1,41 [0,84; 2,42]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,1984
SOC: Gefäßerkrankungen	14/475 (2,9)	20/469 (4,3)	0,69 [0,35; 1,34]	0,68 [0,33; 1,36]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,2764
SOC: Herzerkrankungen	13/475 (2,7)	13/469 (2,8)	0,99 [0,46; 2,13]	0,99 [0,45; 2,17]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9738
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75/475 (15,8)	58/469 (12,4)	1,28 [0,93; 1,76]	1,33 [0,92; 1,93]	0,03 [-0,01; 0,08]	0,1302
PT: Pneumonie	16/475 (3,4)	14/469 (3,0)	1,13 [0,56; 2,32]	1,13 [0,55; 2,38]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,7370
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	16/475 (3,4)	14/469 (3,0)	1,13 [0,56; 2,32]	1,13 [0,55; 2,38]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,7370
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	50/475 (10,5)	31/469 (6,6)	1,59 [1,04; 2,47]	1,66 [1,05; 2,68]	0,04 [0,004; 0,08]	**0,0309**
PT: Appetit vermindert	15/475 (3,2)	9/469 (1,9)	1,65 [0,74; 3,88]	1,67 [0,73; 4,00]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2241
PT: Hypokaliämie	9/475 (1,9)	10/469 (2,1)	0,89 [0,36; 2,19]	0,89 [0,35; 2,22]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,7950
SOC: Untersuchungen	125/475 (26,3)	135/469 (28,8)	0,91 [0,74; 1,12]	0,88 [0,66; 1,18]	-0,02 [-0,08; 0,03]	0,3959
PT: Gewicht erniedrigt	10/475 (2,1)	16/469 (3,4)	0,62 [0,27; 1,33]	0,61 [0,26; 1,34]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,2182
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	25/475 (5,3)	28/469 (6,0)	0,88 [0,52; 1,49]	0,88 [0,50; 1,52]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,6370

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	93/475 (19,6)	105/469 (22,4)	0,87 [0,68; 1,12]	0,84 [0,62; 1,15]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,2891
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	33/475 (6,9)	25/469 (5,3)	1,30 [0,79; 2,18]	1,33 [0,78; 2,29]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,3002

Datenschnitt: 01.09.25
Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-56) zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

Für die folgenden einzelnen SOC zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten des Durvalumab+FLOT-Arms: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RR [95 %-KI]: 1,29 [1,005; 1,67]; p = 0,0458) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RR [95 %-KI]: 1,59 [1,04; 2,47]; p = 0,0309).

4.3.1.3.1.12.4 SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SUE	231/475 (48,6)	207/469 (44,1)	1,10 [0,96; 1,27]	1,20 [0,93; 1,55]	0,04 [-0,02; 0,11]	0,1661
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19/475 (4,0)	15/469 (3,2)	1,25 [0,64; 2,47]	1,26 [0,63; 2,55]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,5081
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16/475 (3,4)	18/469 (3,8)	0,88 [0,45; 1,70]	0,87 [0,44; 1,74]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,6986
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11/475 (2,3)	6/469 (1,3)	1,81 [0,69; 5,22]	1,83 [0,69; 5,35]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2276
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26/475 (5,5)	25/469 (5,3)	1,03 [0,60; 1,76]	1,03 [0,58; 1,82]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9225

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
PT: Febrile Neutropenie	10/475 (2,1)	15/469 (3,2)	0,66 [0,29; 1,43]	0,65 [0,28; 1,45]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,2942
PT: Neutropenie	10/475 (2,1)	4/469 (0,9)	2,47 [0,83; 8,95]	2,50 [0,83; 9,16]	0,01 [0,00; 0,03]	0,1056
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	83/475 (17,5)	72/469 (15,4)	1,14 [0,85; 1,52]	1,17 [0,83; 1,65]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,3787
PT: Diarrhö	9/475 (1,9)	12/469 (2,6)	0,74 [0,30; 1,73]	0,74 [0,30; 1,75]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,4886
PT: Erbrechen	10/475 (2,1)	10/469 (2,1)	0,99 [0,41; 2,38]	0,99 [0,40; 2,43]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,9771
SOC: Gefäßerkrankungen	5/475 (1,1)	11/469 (2,3)	0,45 [0,14; 1,22]	0,44 [0,14; 1,23]	-0,01 [-0,03; 0,003]	0,1196
SOC: Herzerkrankungen	11/475 (2,3)	13/469 (2,8)	0,84 [0,37; 1,85]	0,83 [0,36; 1,88]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,6561
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	71/475 (14,9)	64/469 (13,6)	1,10 [0,80; 1,50]	1,11 [0,77; 1,60]	0,01 [-0,03; 0,06]	0,5679
PT: Pneumonie	14/475 (2,9)	16/469 (3,4)	0,86 [0,42; 1,75]	0,86 [0,41; 1,79]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,6843
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	8/475 (1,7)	11/469 (2,3)	0,72 [0,28; 1,76]	0,71 [0,27; 1,78]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,4687
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22/475 (4,6)	10/469 (2,1)	2,17 [1,07; 4,75]	2,23 [1,07; 4,97]	0,02 [0,002; 0,05]	**0,0317**
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	26/475 (5,5)	26/469 (5,5)	0,99 [0,58; 1,68]	0,99 [0,56; 1,73]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,9624

Datenschnitt: 01.09.25
Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-56) zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

Für die SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten des Durvalumab+FLOT-Arms (RR [95 %-KI]: 2,17 [1,07; 4,75]; p = 0,0317).

4.3.1.3.1.12.5 Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT (N = 475)	Placebo+FLOT (N = 469)
	n (%)	n (%)
Therapieabbruch aufgrund von UE	143 (30,1)	107 (22,8)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (5,1)	16 (3,4)
PT: Arzneimittelunverträglichkeit	2 (0,4)	1 (0,2)
PT: Asthenie	7 (1,5)	3 (0,6)
PT: Ermüdung	8 (1,7)	2 (0,4)
PT: Fieber	0	3 (0,6)
PT: Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	3 (0,6)	2 (0,4)
PT: Polyserositis	0	1 (0,2)
PT: Schleimhautentzündung	1 (0,2)	0
PT: Schüttelfrost	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Unwohlsein	2 (0,4)	2 (0,4)
PT: Zustand verschlimmert	0	1 (0,2)
SOC: Endokrine Erkrankungen	3 (0,6)	0
PT: Hypopituitarismus	2 (0,4)	0
PT: Nebenniereninsuffizienz	1 (0,2)	0
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (1,1)	4 (0,9)
PT: Dyspnoe	0	1 (0,2)
PT: Interstitielle Lungenerkrankung	0	1 (0,2)
PT: Lungenembolie	1 (0,2)	0
PT: Pneumonitis	4 (0,8)	2 (0,4)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9 (1,9)	4 (0,9)
PT: Ausschlag	4 (0,8)	0
PT: Ausschlag makulo-papulös	0	1 (0,2)
PT: Hauthyperpigmentierung	0	1 (0,2)
PT: Medikamentenausschlag	1 (0,2)	0

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT (N = 475)	Placebo+FLOT (N = 469)
	n (%)	n (%)
PT: Nageldystrophie	0	1 (0,2)
PT: Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	2 (0,4)	1 (0,2)
PT: Pruritus	1 (0,2)	0
PT: Stevens-Johnson-Syndrom	1 (0,2)	0
PT: Urtikaria	1 (0,2)	0
PT: Xeroderma	0	1 (0,2)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (1,1)	0
PT: Akute Nierenschädigung	1 (0,2)	0
PT: Autoimmune Nephritis	1 (0,2)	0
PT: Immunvermittelte Nephritis	2 (0,4)	0
PT: Nierenversagen	1 (0,2)	0
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (3,6)	6 (1,3)
PT: Anämie	1 (0,2)	0
PT: Febrile Neutropenie	2 (0,4)	1 (0,2)
PT: Leukopenie	1 (0,2)	0
PT: Neutropenie	14 (2,9)	5 (1,1)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (4,0)	17 (3,6)
PT: Bauch aufgetrieben	0	1 (0,2)
PT: Diaphragmahernie	0	1 (0,2)
PT: Diarrhö	6 (1,3)	7 (1,5)
PT: Dünndarmfistel	1 (0,2)	0
PT: Dysphagie	1 (0,2)	0
PT: Erbrechen	3 (0,6)	2 (0,4)
PT: Intraabdominelle Flüssigkeitsansammlung	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Kolitis	2 (0,4)	2 (0,4)
PT: Magenstenose	1 (0,2)	0
PT: Mundtrockenheit	1 (0,2)	0
PT: Obstruktion des Magens	1 (0,2)	0
PT: Stomatitis	1 (0,2)	1 (0,2)

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT (N = 475)	Placebo+FLOT (N = 469)
	n (%)	n (%)
PT: Thrombose einer Mesenterialarterie	1 (0,2)	0
PT: Übelkeit	6 (1,3)	4 (0,9)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	14 (2,9)	9 (1,9)
PT: Anaphylaktische Reaktion	2 (0,4)	1 (0,2)
PT: Anaphylaktischer Schock	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Arzneimittelüberempfindlichkeit	6 (1,3)	5 (1,1)
PT: Überempfindlichkeit	5 (1,1)	2 (0,4)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	34 (7,2)	34 (7,2)
PT: Apoplektischer Insult	0	1 (0,2)
PT: Dysästhesie	0	1 (0,2)
PT: Dysarthrie	1 (0,2)	0
PT: Dysgeusie	0	1 (0,2)
PT: Gleichgewichtsstörung	1 (0,2)	0
PT: Guillain-Barré-Syndrom	1 (0,2)	0
PT: Hypoästhesie	0	1 (0,2)
PT: Ischämischer Schlaganfall	1 (0,2)	0
PT: Neurotoxizität	3 (0,6)	0
PT: Parästhesie	4 (0,8)	3 (0,6)
PT: Periphere Neuropathie	10 (2,1)	8 (1,7)
PT: Periphere sensorische Neuropathie	12 (2,5)	16 (3,4)
PT: Polyneuropathie	3 (0,6)	3 (0,6)
SOC: Gefäßerkrankungen	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Hämorrhagischer Schock	1 (0,2)	0
PT: Hypotonie	0	1 (0,2)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,2)	0
PT: Gemischtes adenoneuroendokrines Karzinom	1 (0,2)	0
SOC: Herzerkrankungen	1 (0,2)	2 (0,4)
PT: Herzinsuffizienz	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Perikarderguss	0	1 (0,2)

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT (N = 475)	Placebo+FLOT (N = 469)
	n (%)	n (%)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (2,3)	7 (1,5)
PT: Aspirationspneumonie	1 (0,2)	0
PT: Infektiöse Enterokolitis	1 (0,2)	0
PT: Infektion der oberen Atemwege	1 (0,2)	0
PT: Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Leberabszess	0	2 (0,4)
PT: Pneumonie	2 (0,4)	2 (0,4)
PT: Reaktivierung einer Hepatitis B	0	1 (0,2)
PT: Sepsis	2 (0,4)	0
PT: Sepsis durch Staphylokokken	1 (0,2)	0
PT: Septischer Schock	2 (0,4)	0
PT: Wundinfektion	0	1 (0,2)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	8 (1,7)	8 (1,7)
PT: Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Autoimmune Hepatitis	0	1 (0,2)
PT: Gallenblasenvergrößerung	1 (0,2)	0
PT: Hepatitis	1 (0,2)	2 (0,4)
PT: Immunvermittelte Hepatitis	3 (0,6)	1 (0,2)
PT: Immunvermittelte Leberkrankheit	0	1 (0,2)
PT: Leberfunktion anomal	0	1 (0,2)
PT: Lebertoxizität	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Leberzirrhose	1 (0,2)	0
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (0,2)
PT: Depression	0	1 (0,2)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (0,6)	1 (0,2)
PT: Arthritis	0	1 (0,2)
PT: Myalgie	1 (0,2)	0
PT: Myositis	1 (0,2)	0
PT: Polyarthritis	1 (0,2)	0

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT (N = 475)	Placebo+FLOT (N = 469)
	n (%)	n (%)
PT: Tenosynovitis	1 (0,2)	0
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (1,5)	2 (0,4)
PT: Appetit vermindert	5 (1,1)	2 (0,4)
PT: Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,2)	0
PT: Diabetische Ketoazidose	2 (0,4)	0
SOC: Untersuchungen	2 (0,4)	8 (1,7)
PT: Alaninaminotransferase erhöht	0	1 (0,2)
PT: Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Gewicht erniedrigt	0	2 (0,4)
PT: Kreatinin im Blut erhöht	0	1 (0,2)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,2)	3 (0,6)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (3,2)	7 (1,5)
PT: Anastomose misslungen	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Fistel nach einem Eingriff	1 (0,2)	0
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	13 (2,7)	5 (1,1)
PT: Wunddehiszenz	0	1 (0,2)

Datenschnitt: 01.09.25
Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-56) zu entnehmen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 30,1 % der Patient:innen im Durvalumab+FLOT-Arm und bei 22,8 % der Patient:innen im Placebo+FLOT-Arm auf. Die Häufigkeiten der einzelnen SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten, sind Tabelle 4-62 zu entnehmen.

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

Nicht zutreffend.

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 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [23]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

[16] unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Die Subgruppenanalysen werden gemäß der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Den Modulvorlagen entsprechend werden die Subgruppenanalysen nur dargestellt, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Patient:innen umfasste und bei binären Ereignissen, wenn zudem mindestens zehn Ereignisse auftraten. Für UE nach SOC und PT wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern in den Hauptanalysen für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis vorlag.

In Tabelle 4-63 sind alle durchgeführten Subgruppenanalysen und in Tabelle 4-64 die p-Werte aller durchgeführten Interaktionstests dargestellt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest (p-Wert <0,05) beschrieben und tabellarisch dargestellt. Alle Kaplan-Meier-Kurven sowie nicht signifikante Ergebnisse sind Anhang 4-G zu entnehmen und haben keinen Einfluss auf das Gesamtfazit.

Für alle Ereigniszeitanalysen wurden die p-Werte des Interaktionstest mittels Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Termen Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal berechnet. Bindungen wurden mit der Efron-Methode korrigiert und das 95 %-KI mittels der Profile-Likelihood-Methode ermittelt. Bei binären Analysen wurde der p-Wert für das RR mittels Likelihood-Ratio-Test aus einem log-binomialen Regressionsmodell mit Termen für Behandlung und Subgruppenmerkmal sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal oder mittels modifizierter Poisson-Regression berechnet.

Bei der Beurteilung der Subgruppenanalysen ist der Einfluss des multiplen Testens zu berücksichtigen. Basierend auf der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\ \%$ können bei einer hohen Anzahl durchgeführter Tests zufällig statistisch signifikante Ergebnisse auftreten. Daher ist bei der Interpretation der Ergebnisse immer die klinische Plausibilität zu beachten.

Tabelle 4-63: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie MATTERHORN	**PD-L1-Status**	**Geschlecht**	**Alter bei Randomisierung**	**Klinischer Lymphknoten-status**	**Region**	**Tumorlokalisation**
Mortalität						
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●
Morbidität						
EFS	●	●	●	●	●	●
Rezidive	○	○	○	○	○	○
Patientenberichtete Morbidität						
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-STO22	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-IL38	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○
PGIS	○	○	○	○	○	○
PGIC	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○
Sicherheit						
PGITT	○	○	○	○	○	○
UE	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie MATTERHORN	**PD-L1-Status**	**Geschlecht**	**Alter bei Randomisierung**	**Klinischer Lymphknoten-status**	**Region**	**Tumorlokalisation**
SUE	○	○	○	○	○	○
Therapieabbruch aufgrund von UE	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○
Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-64 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MATTERHORN

Endpunkte	PD-L1-Status	Geschlecht	Alter bei Randomisierung (Jahre)	Klinischer Lymphknotenstatus	Region	Tumorlokalisation
Mortalität						
Gesamtüberleben	0,9268	0,3997	0,9005	**0,0469**	0,7988	0,3410
Morbidität						
EFS	0,7505	0,2610	0,8683	0,0967	0,6389	0,2940
Rezidivraten	0,6481	0,3279	0,3201	0,4562	**0,0402**	0,5386
DFS	0,6153	0,3159	0,4021	0,3697	0,0529	0,4562
Patientenberichtete Morbidität – Zeit bis zur ersten Verschlechterung						
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	0,0507	0,7281	0,3246	0,0642	0,5930	0,6814
EORTC QLQ-C30 Verstopfung	0,3554	0,2159	0,6823	0,4907	0,7459	0,3695
EORTC QLQ-C30 Diarrhö	0,3504	0,9634	0,8071	0,1910	0,6845	0,2537
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	0,5881	0,1006	0,6337	0,2859	0,8161	0,9413

Endpunkte	PD-L1-Status	Geschlecht	Alter bei Randomisierung (Jahre)	Klinischer Lymphknotenstatus	Region	Tumorlokalisation
EORTC QLQ-C30 Fatigue	0,2973	0,8429	0,4301	0,1984	0,1294	0,7366
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	0,2034	0,5796	0,0518	0,2080	0,6190	0,1809
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	0,2041	0,2074	0,4346	0,8354	0,8838	0,4744
EORTC QLQ-C30 Schmerzen	0,3760	0,3365	0,0747	0,1103	0,3563	0,3457
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	0,8167	0,9397	0,7866	0,6653	0,8458	0,2331
EORTC QLQ-STO22 Angst	0,1914	0,7456	0,6644	0,7497	0,5367	0,1138
EORTC QLQ-STO22 Körperbild	0,8484	0,5671	0,3525	0,5685	0,3526	0,3797
EORTC QLQ-STO22 Mundtrockenheit	0,1907	0,1098	0,0914	**0,0191**	0,5967	0,3455
EORTC QLQ-STO22 Dysphagie	0,4214	0,0814	0,6231	0,4606	0,3164	0,4479
EORTC QLQ-STO22 Einschränkungen beim Essen	0,7956	0,6606	0,8298	0,3323	0,7675	0,5824

Endpunkte	PD-L1-Status	Geschlecht	Alter bei Randomisierung (Jahre)	Klinischer Lymphknotenstatus	Region	Tumorlokalisation
EORTC QLQ-STO22 Haarverlust	0,1931	0,6271	0,8848	0,3234	0,6711	0,9629
EORTC QLQ-STO22 Schmerzen	0,2441	0,3007	0,3352	0,1511	0,3587	0,1278
EORTC QLQ-STO22 Reflux	0,3999	0,9788	0,7631	0,6526	**0,0172**	0,8451
EORTC QLQ-STO22 Geschmacksstörungen	0,8499	0,4804	0,0648	0,1856	0,5019	0,4077
EORTC QLQ-IL38 Schwierigkeiten beim Schlucken	0,5818	**0,0426**	0,5614	**0,0383**	0,6501	0,3181
EORTC QLQ-IL38 Gewichtsverlust	0,7530	0,1673	0,1867	0,1163	0,4308	0,1442
EQ-5D VAS	0,0619	0,4326	0,3430	0,9225	0,4026	0,2455
PGIS	**0,0456**	0,2683	0,4927	0,8666	0,9882	0,3330
PGIC	0,1620	0,4000	0,5678	0,0992	0,9059	0,1929
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur ersten Verschlechterung						
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	0,1421	0,2521	0,4363	0,3868	0,7288	0,2181

Endpunkte	PD-L1-Status	Geschlecht	Alter bei Randomisierung (Jahre)	Klinischer Lymphknotenstatus	Region	Tumorlokalisation
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	**0,0086**	0,5462	**0,0498**	0,1059	0,1904	0,9744
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	0,4546	0,0871	0,5405	0,8089	0,9763	0,4826
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	0,8622	0,4215	0,8775	0,6407	0,8085	0,3249
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	0,4844	0,1978	0,9774	**0,0361**	0,2302	0,4831
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	0,2726	0,2887	0,6769	0,2394	0,2583	0,1927
Sicherheit						
PGITT (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	0,5295	0,0694	0,6848	0,8954	**0,0410**	0,1496
UE	0,8865	0,8064	0,9594	0,6965	0,1593	0,2314
PT: Asthenie	0,2105	0,8559	0,6004	0,1581	0,4834	0,3169
PT: Anämie	0,8195	0,1677	0,3120	0,6709	0,6085	0,2987
PT: Hyperthyreose	NC	0,2658	0,4002	0,6482	NC	0,6574
PT: Hypothyreose	NC	0,6223	0,0650	0,4323	0,8830	0,5074

Endpunkte	PD-L1-Status	Geschlecht	Alter bei Randomisierung (Jahre)	Klinischer Lymphknotenstatus	Region	Tumorlokalisation
PT: Hypomagnesiämie	0,7640	0,2258	0,7460	0,9283	NC	0,6398
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0,2838	0,0603	0,8768	0,9102	0,7551	0,3888
PT: Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	0,8424	0,1082	0,8007	0,8324	NC	0,4730
PT: Pleuraerguss	0,4930	0,7448	0,0610	0,2433	0,6046	0,5393
PT: Pneumonitis	NC	0,5736	0,8438	0,9936	0,2119	0,7119
PT: Pruritus	0,4435	0,3192	0,5927	0,6907	0,1699	**0,0151**
PT: Lungenembolie	NC	0,5353	0,1916	0,6499	NC	0,0738
PT: Fieber	0,3485	0,7759	0,3707	0,8385	0,6985	0,2790
PT: Ausschlag	0,3936	0,5141	0,8394	0,5096	0,7259	0,6347
PT: Ausschlag makulo-papulös	NC	0,5836	0,4886	0,3936	0,7163	0,0523
SOC: Endokrine Erkrankungen	NC	0,1768	0,1037	0,4787	0,7604	0,6603
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,6206	0,4431	0,8057	0,4516	0,2387	0,3076

Endpunkte	PD-L1-Status	Geschlecht	Alter bei Randomisierung (Jahre)	Klinischer Lymphknotenstatus	Region	Tumorlokalisation
schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0,0753	0,6327	0,4723	0,9114	0,7213	0,8871
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,6393	0,2255	0,3628	0,7816	0,4568	0,1548
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,2722	0,0926	0,3619	0,8090	0,6219	0,3993
SUE	0,6106	0,3621	0,2843	0,6001	0,5895	0,1753
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,8930	0,1722	0,7845	0,5324	0,8602	0,6487

Datenschnitt: 01.09.25
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.2.1 Mortalität: Gesamtüberleben – Subgruppen

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	**Durvalumab+FLOT**			**Placebo+FLOT**			**Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Gesamtüberleben							
Klinischer Lymphknotenstatus – Interaktions-p-Wert: 0,0469							
Positiv	329	110 (33,4)	NE [NE; NE]	330	146 (44,2)	NE [NE; NE]	**0,69 [0,54; 0,88] 0,0032**
Negativ	145	50 (34,5)	NE [NE; NE]	144	46 (31,9)	NE [NE; NE]	1,11 [0,75; 1,66] 0,6018

Datenschnitt: 01.09.25
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

In der Gesamtschau der Subgruppenergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Morbidität: EFS – Subgruppen

Für die Subgruppenanalysen zum Endpunkt EFS zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

4.3.1.3.2.3 Morbidität: Rezidive (DFS und Rezidivraten) – Subgruppen

Für die Subgruppenanalysen zum Endpunkt Rezidive (DFS) zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Rezidive (Rezidivraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	**Durvalumab +FLOT**	**Placebo +FLOT**	**Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT**			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Rezidive (Rezidivraten)						
Region – Interaktions-p-Wert: 0,0402						
Asien	11/68 (16,2)	28/74 (37,8)	0,43 [0,22; 0,76]	0,32 [0,14; 0,69]	-0,22 [-0,36; -0,07]	**0,0034**
Nicht-Asien	86/271 (31,7)	96/249 (38,6)	0,82 [0,65; 1,04]	0,74 [0,52; 1,06]	-0,07 [-0,15; 0,01]	0,1034

Datenschnitt: 01.09.25
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

In der Gesamtschau der Subgruppenergebnisse zum Endpunkt Rezidive (DFS und Rezidivraten) wird nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.4 Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) – Subgruppen

Für die Subgruppenanalysen zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

4.3.1.3.2.5 Morbidität: EORTC QLQ-STO22 – Subgruppen

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-STO22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT			Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
EORTC QLQ-STO22 Mundtrockenheit							
Klinischer Lymphknotenstatus – Interaktions-p-Wert: 0,0191							
Positiv	329	175 (53,2)	5,7 [4,9; 6,4]	330	164 (49,7)	5,7 [4,7; 6,3]	1,05 [0,85; 1,30] 0,6775
Negativ	145	90 (62,1)	3,9 [1,2; 4,9]	144	80 (55,6)	6,0 [4,9; 7,7]	**1,63 [1,20; 2,20] 0,0016**
EORTC QLQ-STO22 Reflux							
Region – Interaktions-p-Wert: 0,0172							
Asien	90	56 (62,2)	5,6 [4,5; 6,3]	90	44 (48,9)	9,7 [5,4; NE]	**1,64 [1,11; 2,44] 0,0138**
Nicht-Asien	384	201 (52,3)	6,0 [5,0; 6,9]	384	206 (53,6)	5,6 [5,1; 6,2]	0,96 [0,79; 1,17] 0,6920

Datenschnitt: 01.09.25
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

In der Gesamtschau der Subgruppenergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-STO22 wird nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.6 Morbidität: EORTC QLQ-IL38 – Subgruppen

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-IL38 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT			Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
EORTC QLQ-IL38 Schwierigkeiten beim Schlucken							
Geschlecht – Interaktions-p-Wert: 0,0426							
Männlich	326	129 (39,6)	8,6 [6,8; 13,6]	356	146 (41,0)	7,6 [6,4; 11,1]	0,94 [0,74; 1,19] 0,6170
Weiblich	148	66 (44,6)	7,9 [5,8; 13,6]	118	36 (30,5)	13,4 [6,5; NE]	**1,52 [1,02; 2,31] 0,0389**
Klinischer Lymphknotenstatus – Interaktions-p-Wert: 0,0383							
Positiv	329	122 (37,1)	11,5 [7,9; 37,6]	330	124 (37,6)	8,9 [6,7; 14,8]	0,93 [0,72; 1,19] 0,5438
Negativ	145	73 (50,3)	5,6 [5,1; 6,9]	144	58 (40,3)	7,6 [6,2; 15,4]	**1,45 [1,03; 2,05] 0,0339**

Datenschnitt: 01.09.25
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

In der Gesamtschau der Subgruppenergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-IL38 wird nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.7 Morbidität: EQ-5D VAS – Subgruppen

Für die Subgruppenanalysen zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

4.3.1.3.2.8 Morbidität: PGIS – Subgruppen

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT			Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
PGIS							
PD-L1-Status – Interaktions-p-Wert: 0,0456							
TAP ≥1 %	426	201 (47,2)	6,5 [5,5; 8,4]	427	218 (51,1)	6,1 [5,3; 7,3]	0,96 [0,79; 1,17] 0,7008
TAP <1 %	48	27 (56,3)	6,0 [1,4; 10,8]	47	16 (34,0)	NE [NE; NE]	**1,84 [1,005; 3,50] 0,0482**

Datenschnitt: 01.09.25
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

In der Gesamtschau der Subgruppenergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGIS wird nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.9 Morbidität: PGIC – Subgruppen

Für die Subgruppenanalysen zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGIC zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

4.3.1.3.2.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) – Subgruppen

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT			Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion							
PD-L1-Status – Interaktions-p-Wert: 0,0086							
TAP ≥1 %	426	156 (36,6)	16,8 [11,7; 30,2]	427	179 (41,9)	11,3 [9,2; 15,6]	0,84 [0,68; 1,04] 0,1053
TAP <1 %	48	22 (45,8)	14,8 [5,3; NE]	47	11 (23,4)	NE [NE; NE]	**2,23 [1,11; 4,79] 0,0246**
Alter bei Randomisierung (Jahre) – Interaktions-p-Wert: 0,0498							
<65	291	122 (41,9)	14,8 [10,1; 23,3]	265	103 (38,9)	16,5 [11,7; 37,3]	1,08 [0,83; 1,41] 0,5647
≥65	183	56 (30,6)	29,2 [12,4; NE]	209	87 (41,6)	8,8 [6,6; 13,4]	**0,71 [0,50; 0,99] 0,0407**
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion							
Klinischer Lymphknotenstatus – Interaktions-p-Wert: 0,0361							
Positiv	329	193 (58,7)	5,7 [4,9; 6,0]	330	203 (61,5)	4,6 [4,2; 5,1]	**0,81 [0,67; 0,99] 0,0369**
Negativ	145	93 (64,1)	4,3 [1,6; 4,9]	144	89 (61,8)	4,4 [1,7; 5,6]	1,18 [0,88; 1,58] 0,2633

Datenschnitt: 01.09.25
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

In der Gesamtschau der Subgruppenergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) wird nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.11 Sicherheit: PGITT – Subgruppen

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGITT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab+FLOT			Placebo+FLOT			Behandlungseffekt Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
PGITT							
Region – Interaktions-p-Wert: 0,0410							
Asien	90	1 (1,1)	NE [NE; NE]	88	5 (5,7)	NE [NE; NE]	0,21 [0,01; 1,30] 0,0984
Nicht-Asien	385	46 (11,9)	NE [NE; NE]	381	30 (7,9)	NE [NE; NE]	1,49 [0,94; 2,38] 0,0876

Datenschnitt: 01.09.25
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

In der Gesamtschau der Subgruppenergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGITT wird nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.12 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen

4.3.1.3.2.12.1 Gesamtraten UE

Für die Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtraten UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

4.3.1.3.2.12.2 UE nach SOC und PT

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN Endpunkt	Durvalumab +FLOT	Placebo +FLOT	Durvalumab+FLOT vs. Placebo+FLOT			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
PT: Pruritus						
Tumorlokalisation – Interaktions-p-Wert: 0,0151						
Magen	28/325 (8,6)	20/313 (6,4)	1,35 [0,78; 2,38]	1,38 [0,76; 2,54]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,2854
GEJ[24]	23/150 (15,3)	5/156 (3,2)	4,78 [2,03; 13,96]	5,47 [2,18; 16,65]	0,12 [0,06; 0,19]	**0,0001**

Datenschnitt: 01.09.25
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Anhang 4-G

In der Gesamtschau der Subgruppenergebnisse zum Endpunkt UE nach SOC und PT wird nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.12.3 Schwere UE nach SOC und PT

Für die Subgruppenanalysen zum Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

4.3.1.3.2.12.4 SUE nach SOC und PT

Für die Subgruppenanalysen zum Endpunkt SUE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

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.

[24] Die Bezeichnung GEJ entspricht der präspezifizierten Subgruppenbezeichnung. Die Studie MATTERHORN umfasst ausschließlich Patient:innen mit Adenokarzinom des GEJ (AEG).

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- beziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 drei 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 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-76 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.2.1.3.2 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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-78 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-81: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-81 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Studienqualität

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie MATTERHORN ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in der Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung, gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie, mit Placebo in Kombination mit FLOT-Chemotherapie zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung, gefolgt von einer adjuvanten Placebo-Monotherapie verglichen wird. Die Studie stellt somit einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FLOT-Chemotherapie dar. Diese gemäß ICH GCP durchgeführte RCT der Phase III entspricht grundsätzlich der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichsten Evidenzstufe für eine RCT. Die Qualität und Validität der Studiendaten wurden durch kontinuierliches Monitoring der Zentren, gezielte Fortbildung des Studienpersonals, Verwendung spezifischer Datenmanagement-prozeduren, Audits und Inspektionen sichergestellt. Die Studie MATTERHORN besteht aus einer globalen Kohorte, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde. Durch das doppelt verblindete Studiendesign der Studie MATTERHORN war eine Verblindung der Patient:innen und der behandelnden Personen sichergestellt. Dies trägt zu einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene bei. Ein Cross-over zwischen den Behandlungsarmen war nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen und die Studienqualität als hoch anzusehen.

Validität der Endpunkte

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant und kann verlässlich und objektiv erhoben werden. Das EFS stellt einen patientenrelevanten und validen Endpunkt zur Erhebung des Scheiterns eines kurativen Therapieansatzes im vorliegenden AWG dar. Der Endpunkt Rezidive (DFS und Rezidivraten) ist objektiv und eindeutig quantifizierbar. Die Endpunkte zur Symptomatik und dem Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EORTC QLQ-IL38, EQ-5D VAS, PGIS und PGIC erfasst. Die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Auch die Sicherheit wurde mittels des validen Instruments PGITT patientenberichtet erhoben. Angaben zur Validität der Messinstrumente sowie zu den Schwellenwerten für klinisch relevante Veränderungen sind in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1 beschrieben. Die Erfassung der UE erfolgte nach internationalem Standard detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse valide und aussagekräftig sind. Für die Einteilung der UE in SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) liegen klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der UE möglich ist.

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Daten sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen in der Studie MATTERHORN nicht vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die patientenrelevanten Endpunkte wird der jeweils aktuelle Datenschnitt präsentiert.

Das Verzerrungspotenzial wird für alle dargestellten Endpunkte als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse der Studie MATTERHORN sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Studie MATTERHORN ist aufgrund der hohen Studienqualität und dem niedrigen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte bei Vorliegen statistisch signifikanter Effekte dazu geeignet, einen **Hinweis auf einen Zusatznutzen** für diese Endpunkte abzuleiten. Die Gesamtbewertung des Zusatznutzens wird unter Abwägung des Zusatznutzens auf Ebene der einzelnen Endpunktkategorien durchgeführt.

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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden AWG werden die Ergebnisse der Studie MATTERHORN herangezogen (Tabelle 4-84).

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MATTERHORN	**Durvalumab+FLOT (N = 474)[a]**		**Placebo+FLOT (N = 474)[a]**		**Effekt-schätzer**	**Wahrscheinlich-keit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n (%)	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**n (%)**	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR/RR [95 %-KI] p-Wert**	
Mortalität						
Gesamtüberleben	160 (33,8)	NE [NE; NE]	192 (40,5)	NE [NE; NE]	HR: **0,78 [0,63; 0,96] 0,0213**	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität						
EFS	180 (38,0)	51,6 [51,6; NE]	226 (47,7)	37,1 [28,8; NE]	HR: **0,72 [0,59; 0,88] 0,0010**	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Rezidive						
DFS	97 (28,6)	NE [NE; NE]	124 (38,4)	NE [NE; NE]	HR: **0,71 [0,54; 0,92] 0,0105**	
Rezidivraten	97 (28,6)	NA	124 (38,4)	NA	RR: **0,74 [0,59; 0,92] 0,0055**	

Studie MATTERHORN	Durvalumab+FLOT (N = 474)[a]		Placebo+FLOT (N = 474)[a]		Effekt-schätzer	Wahrscheinlich-keit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR/RR [95 %-KI] p-Wert	
Patientenberichtete Morbidität						
EORTC QLQ-C30 Diarrhö (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	314 (66,2)	1,6 [1,3; 4,5]	293 (61,8)	4,6 [4,1; 5,1]	HR: **1,20 [1,03; 1,41] 0,0277**	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-STO22 Mundtrockenheit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	265 (55,9)	5,1 [4,6; 5,6]	244 (51,5)	5,9 [5,2; 6,3]	HR: **1,21 [1,01; 1,44] 0,0393**	
Sicherheit						
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	367 (77,3)	NA	354 (75,5)	NA	RR: 1,02 [0,95; 1,10] 0,5189	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	231 (48,6)	NA	207 (44,1)	NA	RR: 1,10 [0,96; 1,27] 0,1661	
Therapieabbruch aufgrund von UE	143 (30,1)	NA	107 (22,8)	NA	RR: **1,32 [1,07; 1,64] 0,0110**	

Datenschnitt: 01.09.2025

a: Für alle Analysen zur Mortalität und Morbidität wird das FAS herangezogen (Durvalumab+FLOT (N = 474), Placebo+FLOT (N = 474)) mit Ausnahme der Analysen zum Endpunkt Rezidive, wofür das R0-Resektionsanalyseset verwendet wird (Durvalumab+FLOT (N = 339), Placebo+FLOT (N = 323)). Für die Sicherheit wird das SAS herangezogen (Durvalumab+FLOT (N = 475), Placebo+FLOT (N = 469)).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab+FLOT im Vergleich zu Placebo+FLOT statistisch signifikant um 22 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,63; 0,96]; p = 0,0213). Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren 33,8 % (160 Patient:innen) im Durvalumab+FLOT-Arm im Vergleich zu 40,5 % (192 Patient:innen) im Placebo+FLOT-Arm verstorben.

Für die Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche und klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens und somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Für das EFS lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Durvalumab+FLOT gegenüber Placebo+FLOT vor (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,59; 0,88]; p = 0,0010). Das Risiko eines EFS-Ereignisses war im Durvalumab+FLOT-Arm im Vergleich zum Placebo+FLOT-Arm um 28 % reduziert. Zum Zeitpunkt der Analyse hatten 38,0 % (180 Patient:innen) im Durvalumab+FLOT-Arm im Vergleich zu 47,7 % (226 Patient:innen) im Placebo+FLOT-Arm ein EFS-Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis war im Durvalumab+FLOT-Arm mit 51,6 Monaten deutlich länger als im Placebo+FLOT-Arm mit 37,1 Monaten.

Darüber hinaus war unter einer Behandlung mit Durvalumab die Rate an pCR[25] bzw. das komplette histopathologische Ansprechen substanziell erhöht. Die Chance, dass die Patient:innen ein pCR erreichten, war im Durvalumab+FLOT-Arm etwa dreimal so groß wie im Placebo+FLOT-Arm (OR [95 %-KI]: 3,08 [2,03; 4,67]; p < 0,001) und zeigte sich auch für die deutsche Studienpopulation (Durvalumab+FLOT: N = 47; Placebo+FLOT: N = 70; OR [95 %-KI]: 2,88 [1,13; 7,35]) (1, 2). In mehreren Studien konnte eine klare Korrelation von histopathologischem Ansprechen und einem verbesserten Gesamtüberleben festgestellt werden (3-7).

Rezidive (DFS und Rezidivraten)

Nach einer R0-Resektion sind die Patient:innen tumorfrei. Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Rezidivs bedeutet für die Patient:innen, dass der Heilungsversuch durch den primären, kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Die Vermeidung von Rezidiven stellt folglich ein zentrales Therapieziel in der vorliegenden Therapiesituation dar und ist unmittelbar patientenrelevant (8).

Für das DFS lag ein statistisch signifikanter Vorteil unter einer Behandlung mit Durvalumab+FLOT gegenüber Placebo+FLOT vor (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,92]; p = 0,0105). Das Risiko eines DFS-Ereignisses war im Durvalumab+FLOT-Arm im Vergleich zum Placebo+FLOT-Arm um 29 % reduziert. Zum Zeitpunkt der Analyse hatten 28,6 % (97 Patient:innen) im Durvalumab+FLOT-Arm im Vergleich zu 38,4 % (124 Patient:innen) im Placebo+FLOT-Arm ein DFS-Ereignis. Der Median wurde in keinem der beiden Arme erreicht.

Auch das relative Risiko ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben war unter einer Behandlung mit Durvalumab+FLOT um 26 % niedriger als unter der Behandlung mit Placebo+FLOT (RR [95 %-KI]: 0,74 [0,59; 0,92]; p = 0,0055).

[25] Die pCR-Rate ist definiert als Anteil an Patient:innen ohne vitale Tumorzellen im resezierten Gewebe und wurde durch einen zentralen pathologischen Review bewertet.

Zusammenfassend erhöht die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie die Chance der Patient:innen auf eine vollständige Heilung, indem sie das Risiko für ein Scheitern der kurativen Therapie statistisch signifikant reduziert. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen bestätigen diese konsistente Wirksamkeit von Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie unabhängig von der Tumorlokalisation im Magen oder im GEJ[26]. Die klinischen Vorteile dieser Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie wurden von der ESMO auf der Skala für kurative Therapie-Settings mit dem höchstmöglichen Score von A bewertet (9). Aufgrund dieser bisher nicht erreichten, deutlichen Verbesserung des EFS sowie zentraler Therapieziele im vorliegenden AWG ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie.

Morbidität: Patientenberichtete Endpunkte

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) und EORTC QLQ-STO22

Der EORTC QLQ-C30 und das Erweiterungsmodul EORTC QLQ-STO22 für das Magenkarzinom sind patientenberichtete validierte Messinstrumente (10, 11). Die unmittelbare Patientenrelevanz, der mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 erhobenen Symptomatik, wurde zuvor vom IQWiG und G-BA für Patient:innen mit Magenkarzinom oder AEG bestätigt (12-14).

Für den EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich des Symptoms Diarrhö für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+FLOT im Vergleich zu Placebo+FLOT (HR [95 %-KI]: 1,20 [1,03; 1,41]; p = 0,0277). Im Durvalumab+FLOT-Arm betrug die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung 1,6 Monate, im Placebo+FLOT-Arm 4,6 Monate.

Beim EORTC QLQ-STO22 ergab sich für die Symptomskala Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Durvalumab+FLOT (HR [95 %-KI]: 1,21 [1,01; 1,44]; p = 0,0393). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung war mit 5,1 Monaten im Durvalumab+FLOT-Arm nur geringfügig verkürzt gegenüber der im Placebo+FLOT-Arm mit 5,9 Monaten.

In den Sicherheitsanalysen zeigte sich weder für den PT Diarrhö noch den PT Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil an Therapieabbrüchen aufgrund des PT Diarrhö (1,3 % bzw. 1,5 %) oder PT Mundtrockenheit (0,2 % bzw. 0 %) war zudem sehr gering, sodass beide Symptome in der Studie MATTERHORN als nicht schwerwiegend bzw. nicht schwer eingestuft wurden. Insbesondere Diarrhö ist eine bekannte und in der Regel gut behandelbare Nebenwirkung unter Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie (15).

[26] Die Bezeichnung GEJ entspricht der präspezifizierten Subgruppenbezeichnung. Die Studie MATTERHORN umfasst ausschließlich Patient:innen mit Adenokarzinom des GEJ (AEG).

Insgesamt ist für die Endpunktkategorie patientenberichtete Morbidität ein **Zusatznutzen nicht belegt.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus)

Mithilfe der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfassten die Patient:innen ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität. Eine Verbesserung bzw. Verschlechterung dieser ist patientenrelevant (16).

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der Behandlung mit Durvalumab+FLOT im Vergleich zu Placebo+FLOT. Da Durvalumab in der Studie MATTERHORN neoadjuvant und adjuvant zusätzlich zum bisherigen Therapiestandard der FLOT-Chemotherapie eingesetzt wurde, gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie im Vergleich zu Placebo, ist – neben einer verbesserten Wirksamkeit – der gleichzeitige Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen besonders hervorzuheben.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **nicht belegt**.

Sicherheit

Die Patientenrelevanz von UE ist unbestritten und wird bereits durch die Anforderungen an das Design und die Durchführung von klinischen Studien sowie die Berichterstattung über klinische Studien gemäß ICH unterstrichen (17, 18).

Für die Gesamtraten der SUE sowie der schweren UE mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail lag bei den SUE und den schweren UE in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie bei den schweren UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Durvalumab+FLOT vor. Hinsichtlich der Gesamtraten lag nur für die Therapieabbrüche aufgrund von UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+FLOT im Vergleich zu Placebo+FLOT vor (RR: [95 %-KI]: 1,32 [1,07; 1,64]; p = 0,0110).

Die gastrointestinalen Ereignisse aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind bei der Anwendung von Immunonkologika in Kombination mit einer Chemotherapie bereits über viele Jahre bekannt und können von fachkundigen Ärzt:innen überwiegend gut behandelt werden. Über den gesamten Studienverlauf ist das häufigere Auftreten von UE im Interventionsarm zu erwarten, da nach Beendigung der FLOT-Behandlung nur noch Durvalumab als aktive Substanz verbreicht und gegen Placebo verglichen wird.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie Sicherheit **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Patient:innen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder AEG ist die Prognose trotz der bestehenden kurativen Therapieintention aufgrund der hohen Rezidivraten und einem verkürzten Gesamtüberleben ungünstig. Nach einer perioperativen FLOT-Chemotherapie ist nur ca. jede/r zweite Patient:in mit Adenokarzinom des Magens oder AEG nach fünf Jahren noch am Leben (die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 51 %) und ca. jede/r dritte Patient:in erfährt ein Wiederauftreten der Erkrankung (die Rezidivrate liegt bei bis zu 37 %), wobei die meisten Rezidive innerhalb des ersten Jahres auftreten (19, 20).

Es besteht weiterhin ein großer Bedarf an effektiven neuen Therapien, um die Wahrscheinlichkeit einer Heilung und eines längeren Überlebens zu erhöhen. Umso bedeutender ist es, dass mit Durvalumab nun der erste zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitor zur perioperativen Behandlung des resezierbaren Adenokarzinoms des Magens oder AEG zur Verfügung steht. Für die betroffenen Patient:innen stellt dies nach vielen Jahren gleichbleibender Therapiemöglichkeiten die erste wesentliche therapeutische Innovation seit der Etablierung der perioperativen FLOT-Chemotherapie dar.

Die Ergebnisse der pivotalen Studie MATTERHORN zeigen den eindrücklichen und beträchtlichen Vorteil einer perioperativen Therapie aus Durvalumab in Kombination mit einer FLOT-Chemotherapie gegenüber der alleinigen Behandlung mit FLOT-Chemotherapie. Unter Durvalumab+FLOT wurde das Risiko zu versterben um 22 % und das Risiko eines EFS-Ereignisses, das mit dem Scheitern der kurativen Therapie gleichzusetzen ist, um 28 % statistisch signifikant und klinisch relevant reduziert. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, war um 29 % niedriger als im Vergleichsarm. Die pCR-Rate, als Maß für das histopathologische Ansprechen, war unter Durvalumab+FLOT zudem mit 19,2 % deutlich höher als unter Placebo+FLOT mit 7,2 % (1).

Für betroffene Patient:innen bedeuten diese Ergebnisse klinisch hoch relevante Vorteile: In der neoadjuvanten Therapiephase erhöht Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie den Anteil an Patient:innen mit einem pCR und damit ohne vitale Tumorzellen im resezierten Gewebe. Das verbesserte, mehr als doppelt so hohe komplette histopathologische Ansprechen (Durvalumab+FLOT 19,2 % vs. Placebo+FLOT 7,2 %) verdeutlicht die hohe antitumorale Wirksamkeit von Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie in der neoadjuvanten Phase. In der sich anschließenden adjuvanten Therapiephase senkt Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie effektiv das Risiko für ein Wiederauftreten der Erkrankung oder zu versterben – sogar über den Hochrisikozeitraum von einem Jahr hinaus. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit einer Heilung und damit eine Verlängerung des Gesamtüberlebens substanziell erhöht.

Über die gesamte perioperative Behandlung hinweg profitieren die Patient:innen von der Durvalumabgabe: Die Vorteile in der neoadjuvanten und adjuvanten Phase führen zu einer verbesserten Tumorkontrolle und erhöhen somit die Heilungschancen sowie die Wahrscheinlichkeit eines langfristigen Behandlungserfolgs. Der statistisch signifikante Vorteil

beim Gesamtüberleben wird hier in einer Indikation im frühen Krankheitsstadium mit kurativer Therapieintention erreicht – ein Aspekt, der besonders hervorzuheben ist, da dieser Vorteil bereits zum Zeitpunkt der finalen Analyse erreicht wurde. In dieser Indikation mit kurativer Therapieintention leben die betroffenen Patient:innen oft länger als in einer palliativen Behandlungssituation und das Erreichen einer statistischen Signifikanz beim Gesamtüberleben ist innerhalb der begrenzten Studiendauer bis zur finalen Analyse und bei der vorliegenden Anzahl an Patient:innen in der Regel nur für hochpotente Prüfinterventionen erreichbar.

Die beschriebenen substanziellen Wirksamkeitsvorteile führten zu keinem Unterschied bei der Lebensqualität zwischen beiden Therapiearmen. Neben der Lebenszeitverlängerung wird der Erhalt der Lebensqualität als ein wichtiges Therapieziel in der Leitlinie zum Magenkarzinom erwähnt (3). Das Sicherheitsprofil spiegelte die Verwendung der eingesetzten Substanzen wider, erwies sich als gut handhabbar und zeigte keine neuen Sicherheitssignale. Diese Aspekte sind besonders relevant, da der Durvalumab-Interventionsarm nach Abschluss der FLOT-Behandlung in der adjuvanten Phase nur noch gegen Placebo und nicht gegen eine weitere aktive Substanz verglichen wurde. Folglich profitieren betroffene Patient:innen von der signifikant erhöhten Wirksamkeit von Durvalumab ohne dabei Einbußen in der Lebensqualität zu erfahren.

Die hohe klinische Relevanz spiegelt sich auch in den Bewertungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften wider. Basierend auf diesen Effekten hat die ESMO die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Therapie, gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie, in der MCBS mit dem Score A bewertet. Diese Bewertung entspricht dem höchsten Bewertungsgrad für kurative Therapie-Settings und damit einer substanziellen Verbesserung (9). Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Studie MATTERHORN wurde Durvalumab bereits vor der Zulassung als Ergänzung zur FLOT-Chemotherapie für Patient:innen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder AEG in den deutschen Onkopedia-Leitlinien empfohlen und stellt den neuen Therapiestandard für diese Patient:innen dar (21, 22). Dass die überzeugenden Ergebnisse der Studie MATTERHORN sich, insbesondere aufgrund der großen deutschen Studienpopulation von über 12 %, nahtlos auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, bestätigt den direkten Wert der Therapie für den deutschen Versorgungsalltag.

Für betroffene Patient:innen bedeutet die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie eine bisher nicht erreichte, nachhaltige und deutliche Verbesserung der Aussicht auf Heilung einhergehend mit einem signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben und ohne Einbußen in der Lebensqualität. Die Therapie mit Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie ist somit ein wesentlicher klinischer Fortschritt, der die Prognose der Patient:innen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder AEG deutlich verbessert.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ergibt sich für Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie als neoadjuvante und adjuvante Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie gegenüber einer perioperativen FLOT-Chemotherapie ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[27], Molenberghs 2010[28]).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 STE (Burzykowski 2006[29]) 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 2006[30]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

[27] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[28] 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.
[29] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[30] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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
– gegebenenfalls 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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. AstraZeneca AB. Clinical Study Report: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Neoadjuvant-Adjuvant Durvalumab and FLOT Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab in Patients with Resectable Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer (GC/GEJC) (MATTERHORN). 2025.
2. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, Van Cutsem E, Molena D, Muro K, et al. Pathological complete response (pCR) to 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) with or without durvalumab (D) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Subgroup analysis by region from the phase 3, randomized, double-blind MATTERHORN study. Journal of Clinical Oncology. 2024;42 LBA246.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Langversion 3.1, 2025, AWMF-Registernummer: 032-009OL. 2025.
4. Athauda A, Nankivell M, Langer R, Pritchard S, Langley RE, von Loga K, et al. Pathological regression of primary tumour and metastatic lymph nodes following chemotherapy in resectable OG cancer: pooled analysis of two trials. Br J Cancer. 2023;128(11):2036-43.
5. Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, Allum WH, Okines AF, Lampis A, et al. Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. J Clin Oncol. 2016;34(23):2721-7.
6. Chen Y, He J, Zheng J, Lin Y, Wang H, Lian L, et al. Impact of pathological complete response on survival in gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: a propensity score matching analysis. BMC Gastroenterol. 2025;25(1):11.
7. Li Z, Shan F, Wang Y, Zhang Y, Zhang L, Li S, et al. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: A meta-analysis. PLoS One. 2018;13(1):e0189294.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2024-B-306. Durvalumab zur Behandlung des Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. 2025.
9. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecard: Durvalumab (MATTERHORN). 2026 [abgerufen am 04.06.2026]; abrufbar unter: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=539.
10. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
11. Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A, Vickery C, Arraras J, Sezer O, et al. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. Eur J Cancer. 2004;40(15):2260-8.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Magenkarzinom, vorbehandelte Patienten). Vom 2. April 2020. 2020.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1755. Pembrolizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 864. Trifluridin/Tipiracil (Magenkarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020.
15. Astra Zeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: März 2026.
16. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2025.
17. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 3-Structure and Content of Clinical Study Reports. 1996.
18. European Medicines Agency (EMA). ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP) Step 5. 2025.
19. Glatz T, Verst R, Kuvendjiska J, Bronsert P, Becker H, Hoeppner J, et al. Pattern of Recurrence and Patient Survival after Perioperative Chemotherapy with 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin and Docetaxel (FLOT) for Locally Advanced Esophagogastric Adenocarcinoma in Patients Treated Outside Clinical Trials. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(8):2654.
20. Lopes DD, Pereira M, Pereira M, Martins C, Pereira F, Freitas D, et al. 440P Evaluation of recurrence patterns in patients treated with FLOT regimen. Annals of Oncology. 2025;36:S171-S2.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Magenkarzinom. Onkopedia Leitlinien. 2025.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Ösophaguskarzinom. Onkopedia Leitlinien. 2025.
23. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. The Lancet. 2019;393(10184):1948-57.
24. AstraZeneca AB. Clinical Study Protocol: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Neoadjuvant-Adjuvant Durvalumab and FLOT Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab in Patients with Resectable Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer (GC/GEJC) (MATTERHORN). 2024.
25. AstraZeneca AB. Statistical Analysis Plan: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Neoadjuvant-Adjuvant Durvalumab and FLOT Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab in Patients with Resectable Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer (GC/GEJC) (MATTERHORN). 2024.

26. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Addendum 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Neoadjuvant-Adjuvant Durvalumab and FLOT Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab in Patients with Resectable Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer (GC/GEJC) (MATTERHORN). 2025.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 8.0 vom 19.12.2025. 2025.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. November 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.04.2026 B2 in Kraft getreten am 8. April 2026. 2026.
29. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Condition Specific Guidance. 2015.
30. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2023.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report. 2011.
32. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.
33. Robert Koch Institut (RKI) und Deutsche Krebsregister e.V. Krebs in Deutschland für 2021 – 2023. 15. Ausgabe. 2025.
34. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJB, van Hagen P, van Os R, van Rij CM, et al. Patterns of Recurrence After Surgery Alone Versus Preoperative Chemoradiotherapy and Surgery in the CROSS Trials. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(5):385-91.
35. Fields RC, Strong VE, Gönen M, Goodman KA, Rizk NP, Kelsen DP, et al. Recurrence and survival after pathologic complete response to preoperative therapy followed by surgery for gastric or gastrooesophageal adenocarcinoma. Br J Cancer. 2011;104(12):1840-7.
36. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Langversion 2.1, 2023, AWMF-Registernummer: 032-051OL. 2023.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Talquetamab. 2023.
38. Kulis D, Bottomley A, Whittaker C, van de Poll-Franse LV, Darlington A, Holzner B, et al. PRM250 - The Use of The Eortc Item Library To Supplement Eortc Quality of Life Instruments. Value in Health. 2017;20(9):A775.
39. Piccinin C, Basch E, Bhatnagar V, Calvert M, Campbell A, Cella D, et al. Recommendations on the use of item libraries for patient-reported outcome measurement in oncology trials: findings from an international, multidisciplinary working group. The Lancet Oncology. 2023;24(2):e86-e95.

40. Dalhammar K, Kristensson J, Falkenback D, Rasmussen BH, Malmström M. Symptoms, problems and quality of life in patients newly diagnosed with oesophageal and gastric cancer – a comparative study of treatment strategy. BMC Cancer. 2022;22(1):434.
41. Rowsell A, Sodergren SC, Vassiliou V, Darlington A-S, Guren MG, Alkhaffaf B, et al. Systematic review of health-related quality of life (HRQoL) issues associated with gastric cancer: capturing cross-cultural differences. Gastric Cancer. 2022;25(4):665-77.
42. EuroQoL Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019.
43. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
44. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.
45. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ. 2005;6(2):124-30.
46. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. BMC Urol. 2012;12:30.
47. Snyder ES, Tao PN, Svetnik V, Lines C, Herring WJ. Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. J Sleep Res. 2021;30(1).
48. Bjelic-Radisic V, Trutnovsky G, Tamussino K, Aigmüller T, Hanzal E, Greimel E. Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013;73(05):P66.
49. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):98-101.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)). 2024.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM)). 2024.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre). Vom 15. Oktober 2020. 2020.
53. Kluetz PG, Kanapuru B, Lemery S, Johnson LL, Fiero MH, Arscott K, et al. Informing the Tolerability of Cancer Treatments Using Patient-Reported Outcome Measures: Summary of an FDA and Critical Path Institute Workshop. Value in Health. 2018;21(6):742-7.
54. Huber Y, Unverzagt S, Lynen Jansen P, Langer T, Nothacker M, Moehler M. Gastric Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2026;123(2):53-8.

55. ESMO Guidelines Committee, Obermannová RL, Leong T. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. ESMO Open. 2025;10(2).
56. ESMO Guidelines Committee, Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2022;33(10):1005-20.
57. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL. 2023.
58. ClinicalTrials.gov. NCT04592913. Assessing Durvalumab and FLOT Chemotherapy in Resectable Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. 2026 [abgerufen am 05.06.2026]; abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04592913.
59. EU-CTR. 2019-001555-40. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Neoadjuvant-Adjuvant Durvalumab and FLOT Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab or Placebo in Patients with Resectable Gastric and Gastroesophageal Cancer (GC/GEJC) (MATTERHORN). 2026 [abgerufen am 05.06.2026]; abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001555-40.
60. CTIS. 2023-507338-26-00. This is a Global Study of Neoadjuvant-Adjuvant Durvalumab or Placebo and FLOT Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab or Placebo in Patients with Resectable Gastric and Gastroesophageal Cancer (GC/GEJC) (MATTERHORN). 2026 [abgerufen am 05.06.2026]; abrufbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507338-26-00.
61. AstraZeneca AB. Clinical Study Report MATTERHORN - Section Tables and Figures Listing. 2025.
62. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, Muro K, Molena D, Van Cutsem E, et al. Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2025;393(3):217-30.
63. Janjigian YY, Van Cutsem E, Muro K, Wainberg Z, Al-Batran SE, Hyung WJ, et al. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer. Future Oncol. 2022;18(20):2465-73.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1961. Tislelizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025.
65. Lan KKG, DeMets DL. Discrete Sequential Boundaries for Clinical Trials. Biometrika. 1983;70(3):659-63.
66. Klein JP, Logan B, Harhoff M, Andersen PK. Analyzing survival curves at a fixed point in time. Stat Med. 2007;26(24):4505-19.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[31]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[31] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. 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	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	03.06.2026
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	Keiner

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Durvalumab.mp.	1.663
2	Imfinzi.mp.	37
3	(MEDI4736 or MEDI-4736 or MEDI 4736).mp.	303
4	1428935-60-7.mp.	69
5	1 or 2 or 3 or 4	1.711
6	exp Stomach Neoplasms/	4.368
7	exp Esophageal Neoplasms/	2.831
8	((gastric* or gastro* or stomach* or esophag* or oesophag* or GEJ or AEG) adj10 (adenocarcino* or cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malign*)).mp.	25.234
9	(GEAC or GC or GEJC or EAC).ti,ab.	5.093
10	6 or 7 or 8 or 9	29.348
11	5 and 10	127
12	remove duplicates from 11	**115**

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
Datum der Suche	03.06.2026
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2023[a] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006[b]

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Durvalumab.mp.	2.956
2	Imfinzi.mp.	34
3	(MEDI4736 or MEDI-4736 or MEDI 4736).mp.	59
4	1428935-60-7.mp.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	2.974
6	exp Stomach Neoplasms/	122.253
7	exp Esophageal Neoplasms/	65.886
8	((gastric* or gastro* or stomach* or esophag* or oesophag* or GEJ or AEG) adj10 (adenocarcino* or cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malign*)).mp.	325.972
9	(GEAC or GC or GEJC or EAC).ti,ab.	160.129
10	6 or 7 or 8 or 9	464.235
11	5 and 10	129
12	exp randomized controlled trial/	663.023
13	controlled clinical trial.pt.	95.764
14	randomi#ed.ab.	894.423
15	placebo.ab.	270.200
16	clinical trials as topic.sh.	207.657
17	randomly.ab.	488.642
18	trial.ti.	369.818
19	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	1.841.191
20	exp animals/ not humans.sh.	5.463.390
21	19 not 20	1.702.710
22	randomized controlled trial.pt.	662.160
23	randomi#ed.mp.	1.267.469
24	placebo*.mp.	293.735

#	Suchbegriffe	Ergebnis
25	22 or 23 or 24	1.349.597
26	11 and 21	41
27	11 and 25	31
28	26 or 27	41
29	limit 28 to (english or german)	41
30	remove duplicates from 29	**41**

a: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision). In: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024.
b: 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.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel 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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.06.2026
Suchstrategie	(STOMACH NEOPLASMS) OR (ESOPHAGEAL NEOPLASMS) OR GEAC OR GC OR GEJC OR EAC OR GEJ OR AEG OR (GASTRIC ADENOCARCINOMA) OR (GASTRIC CANCER) OR (GASTRO ADENOCARCINOMA) OR (GASTRO CANCER) OR (STOMACH ADENOCARCINOMA) OR (STOMACH CANCER) OR (ESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA) OR (ESOPHAGEAL CANCER) OR (OESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA) OR (OESOPHAGEAL CANCER) OR (GASTROESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA) OR (GASTROESOPHAGEAL CANCER) OR (GASTROOESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA) OR (GASTROOESOPHAGEAL CANCER) OR (ESOPHAGOGASTRIC ADENOCARCINOMA) OR (ESOPHAGOGASTRIC CANCER) OR (ESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA) OR (ESOPHAGEAL CANCER) OR (OESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA) OR (OESOPHAGEAL CANCER) [*Condition/disease*] DURVALUMAB OR IMFINZI OR MEDI4736 OR MEDI-4736 OR (MEDI 4736) OR 1428935-60-7 [*Intervention/treatment*]
Treffer	**56**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.06.2026
Suchstrategie	(DURVALUMAB OR IMFINZI OR MEDI4736 OR MEDI-4736 OR (MEDI 4736) OR 1428935-60-7) AND ((STOMACH NEOPLASMS) OR (ESOPHAGEAL NEOPLASMS) OR GEAC OR GC OR GEJC OR EAC OR GEJ OR AEG OR (GASTRIC ADENOCARCINOMA) OR (GASTRIC CANCER) OR (GASTRO ADENOCARCINOMA) OR (GASTRO CANCER) OR (STOMACH ADENOCARCINOMA) OR (STOMACH CANCER) OR (ESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA) OR (ESOPHAGEAL CANCER) OR (OESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA) OR (OESOPHAGEAL CANCER) OR (GASTROESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA) OR (GASTROESOPHAGEAL CANCER) OR (GASTROOESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA) OR (GASTROOESOPHAGEAL CANCER) OR (ESOPHAGOGASTRIC ADENOCARCINOMA) OR (ESOPHAGOGASTRIC CANCER) OR (ESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA) OR (ESOPHAGEAL CANCER) OR (OESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA) OR (OESOPHAGEAL CANCER)) [*SearchTerm*]
Treffer	**16**

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	02.06.2026
Suchstrategie	DURVALUMAB, IMFINZI, MEDI4736, MEDI-4736, (MEDI 4736), 1428935-60-7 [*Contain any of these terms*] Neoplasms [*Therapeutic area*]
Treffer	**147**

Studienregister	Clinical Data Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	02.06.2026
Eingabeoberfläche	Product Name und/oder Active Substance name/INN
Suchstrategie:	Durvalumab, Imfinzi, MEDI4736, MEDI-4736, (MEDI 4736), 1428935-60-7
Treffer	**2**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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 Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Alsina Maqueda M, Teijo Quintans A, Cuatrecasas M, Fernandez Acenero MJ, Fernandez Montes A, Gomez Martin C, et al. Correction: Biomarkers in gastroesophageal cancer 2025: an updated consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) and the Spanish Society of Pathology (SEAP). Clin Transl Oncol. 2025;27(9):3833-5.	Publikationstyp
2	Janjigian YY, Al-Batran S-E, Wainberg ZA, Muro K, Molena D, Cutsem EV, et al. Event-free survival (EFS) in MATTERHORN: a randomized, phase 3 study of durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel chemotherapy (FLOT) in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC). J Clin Oncol 2025;43, LBA5	Publikationstyp
3	Shitara K. New Perioperative Strategy in Gastric Cancer. N Engl J Med 2025;393:302-303.	Publikationstyp
4	Oh DY, Janjigian YY, Al-Batran S-E, Wainberg ZA, van Cutsem E, Molena D, et al. Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): interim results of the global, phase III MATTERHORN study. Ann Oncol 2023;34:S1520-S1521	Publikationstyp
5	Scheck MK, Janjigian YY, Al-Batran S-E, Wainberg ZA, Van Cutsem E, Molena D, et al. Pathological complete response (pCR) to 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) with or without durvalumab (D) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): subgroup analysis by region from the Phase 3, randomized, double-blind MATTERHORN study. Oncol Res Treat 2024;47 (Suppl. 2): 11–354.	Publikationstyp
6	Molena D, Janjigian Y, Al-Batran S-E, Wainberg ZA, Van Cutsem E, Muro K, et al. PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE (PCR) TO DURVALUMAB PLUS 5-FLUOROURACIL, LEUCOVORIN, OXALIPLATIN AND DOCETAXEL (FLOT) IN RESECTABLE GASTRIC AND GASTROESOPHAGEAL JUNCTION CANCER (GC/GEJC): INTERIM RESULTS OF THE GLOBAL, PHASE 3 MATTERHORN STUDY. Gastroenterology 2024;166 (5): S-996	Publikationstyp

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
7	Möhler M, Janjigian Y, Al-Batran S-E, Wainberg Z, Van Cutsem E, Molena D, et al. Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): interim results of the global, phase III MATTERHORN study. Oncol Res Treat 2024;47 (Suppl. 1): 7-283	Publikationstyp
8	Janjigian YY, Al-Batran S-E, Wainberg ZA, Van Cutsem E, Molena D, Muro K, et al. LBA73 Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): interim results of the global, phase III MATTERHORN study. Ann Oncol 2023;34 (S2): S1315-S1316	Publikationstyp
9	Janjigian Y, Van Cutsem E, Muro K, Wainberg Z, Al-Batran S, Hyung W, et al. P-63 MATTERHORN: a phase 3 study of efficacy and safety of neoadjuvant-adjuvant durvalumab and FLOT chemotherapy in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer. Ann Oncol 2021;32 (S3): S118	Publikationstyp
10	Al-Batran S-E, Janjigian Y, Van Cutsem E, Muro K, Wainberg Z, Hyung WJ, et al. MATTERHORN: efficacy and safety of neoadjuvant-adjuvant durvalumab and FLOT chemotherapy in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer-a randomized, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 study. Oncol Res Treat 2021;44 (Suppl. 4): 218	Publikationstyp
11	Janjigian Y, Van Cutsem E, Muro K, Wainberg Z, Al-Batran S-E, Hyung WJ, et al. MATTERHORN: efficacy and safety of neoadjuvant-adjuvant durvalumab and FLOT chemotherapy in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer - a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Oncol Res Treat 2022;45(Suppl. 1): 93	Publikationstyp
12	Janjigian YY, Van Cutsem E, Muro K, Wainberg ZA, Al-Batran S-E, Hyung WJ, et al. MATTERHORN: efficacy and safety of neoadjuvant-adjuvant durvalumab and FLOT chemotherapy in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer' A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. J Clin Oncol 2021;39, TPS4151	Publikationstyp
13	Vesna B. WHAT IS NEW IN THE TREATMENT OF OESOPHAGEAL AND GASTROESOPHAGEAL JUNCTION CANCERS?. Lib Oncol 2022; 50(Suppl 1):1–83	Publikationstyp
14	Zhao JJ, Yi Ng KY, Sundar R, Klempner SJ. Checkpoint inhibitor benefit in perioperative gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of phase III trials. Cancer Treat Rev 2025;140	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV			
1	NCT05848843	Anderson Cancer Center MD. 2024 Jan 23. ClinicalTrials.gov: A Phase I Study of Adagrasib and Durvalumab for Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancers and Gastro-intestinal Cancers Harboring KRAS G12C Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05848843	Intervention
2	NCT03539822	Anwaar S. 2026 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Cabozantinib Plus Durvalumab With or Without Tremelimumab in Patients With Gastroesophageal Cancer and Other Gastrointestinal Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03539822	Intervention
3	NCT03751761	Asan Medical Center. 2024 Feb 28. ClinicalTrials.gov: GC 2nd Line Durvalumab(MEDI4736)/Tremelimumab Plus Paclitaxel Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03751761	Population
4	NCT04221555	Asan Medical Center. 2026 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Trial of Neoadjuvant Durvalumab Plus Docetaxel, Oxaliplatin, S-1 Followed by Surgery and Adjuvant Durvalumab Plus S-1 Chemotherapy in Potentially Resectable MMR Proficient Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221555	Intervention
5	NCT02586987	AstraZeneca. 2019 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety, Tolerability and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Tremelimumab in Patients With Advanced Solid Tumours. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02586987	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
6	NCT02658214	AstraZeneca. 2020 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02658214	Intervention
7	NCT01938612	AstraZeneca. 2021 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Patients With Advanced Solid Tumours. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01938612	Intervention
8	NCT04504669	AstraZeneca. 2024 Nov 5. ClinicalTrials.gov: First Time in Human Study of AZD8701 With or Without Durvalumab in Participants With Advanced Solid Tumours. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04504669	Intervention
9	NCT04078152	AstraZeneca. 2024 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Durvalumab Long-Term Safety and Efficacy Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04078152	Intervention
10	NCT02734004	AstraZeneca. 2026 Apr 20. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02734004	Intervention
11	NCT02264678	AstraZeneca. 2026 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Ascending Doses of Ceralasertib in Combination With Chemotherapy and/or Novel Anti Cancer Agents. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02264678	Intervention
12	NCT04379596	AstraZeneca. 2026 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Ph1b/2 Study of the Safety and Efficacy of T-DXd Combinations in Advanced HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04379596	Intervention
13	NCT04550260	AstraZeneca. 2026 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Study of Durvalumab Versus Placebo in Combination With Definitive Chemoradiation Therapy in Patient With ESCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04550260	Population
14	NCT06290505	Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. 2026 Mai 8. ClinicalTrials.gov: A Trial of Palliative Chemotherapy, Radiation and Immune Treatment for Oesophageal Cancer: PALEO Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06290505	Intervention
15	NCT07222657	Case Comprehensive Cancer Center. 2025 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Liquid Nitrogen Spray Cryotherapy Prior to Neoadjuvant Systemic Therapy in Esophageal Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07222657	Population
16	NCT04851132	Chinese Academy of Medical Sciences. 2021 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy Plus Durvalumab in Elderly Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04851132	Intervention
17	NCT03579784	Do-Youn O. 2024 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Biomarker-oriented Study of Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Olaparib and Paclitaxel in Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03579784	Intervention
18	NCT02572687	Eli Lilly and Company. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Ramucirumab (LY3009806) Plus MEDI4736 in Participants With Advanced Gastrointestinal or Thoracic Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02572687	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT03959293	Federation Francophone de Cancerologie Digestive. 2024 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial Evaluating FOLFIRI + Durvalumab vs FOLFIRI + Durvalumab and Tremelimumab in Second-line Treatment of Patients With Advanced Gastric or Gastro-oesophageal Junction Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959293	Population
20	NCT04817826	Gruppo Oncologico del Nord-Ovest. 2025 Jun 10. ClinicalTrials.gov: TremelImumab aNd Durvalumab For the Non-operatIve Management (NOM) of MSI-high Resectable GC/GEJC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04817826	Intervention
21	NCT03982173	Gustave Roussy CCGP. 2023 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Basket Trial for Combination Therapy With Durvalumab (Anti-PDL1) (MEDI4736) and Tremelimumab (Anti-CTLA4) in Patients With Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03982173	Intervention
22	NCT03212469	Gustave Roussy CCGP. 2025 Mai 8. ClinicalTrials.gov: A Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With SBRT in Patients With Metastatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03212469	Population
23	NCT04893252	Hark KK. 2022 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Vactosertib and Durvalumab in Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04893252	Intervention
24	NCT03228667	ImmunityBio I. 2026 Jan 14. ClinicalTrials.gov: QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03228667	Intervention
25	NCT05713838	Institut f++r Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Organ Preservation With Durvalumab-based Immunotherapy in Combination With Chemoradiation as Definitive Therapy for Early Stage Esophageal Adenocarcinoma With Indication for Radical Surgery. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05713838	Intervention
26	NCT07507968	Institut f++r Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest. 2026 Apr 2. ClinicalTrials.gov: TNT With FLOT/Durvalumab Plus Post-OP Durvalumab for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07507968	Intervention
27	NCT05620628	Jeeyun L. 2026 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Ph2 Study of Savolitinib and Durvalumab (MEDI4736) Combination in Advanced MET Amplified Gastric Cancer(VIKTORY-2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05620628	Intervention
28	NCT04359199	Loren Mell MD. 2023 Feb 10. ClinicalTrials.gov: QUantitative Assessment of Swallowing After Radiation (QUASAR). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04359199	Population
29	NCT02735239	Ludwig Institute for Cancer Research. 2024 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Study of Anti-PD-L1 in Combination With Chemo(Radio)Therapy for Oesophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02735239	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	NCT04900818	-Mab Biopharma US Limited. 2026 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Study of TJ033721 (Givastomig) in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04900818	Intervention
31	NCT06078709	Mayo C. 2026 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Preoperative Hypofractionated Radiotherapy With FOLFOX for Esophageal or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06078709	Intervention
32	NCT02340975	MedImmune LLC. 2020 Jun 9. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b/2 Study of MEDI4736 With Tremelimumab, MEDI4736 or Tremelimumab Monotherapy in Gastric or GEJ Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02340975	Intervention
33	NCT02962063	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2025 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Durvalumab, an Anti-PDLI Antibody, and Tremelimumab, an Anti-CTLA4 Antibody, and Chemoradiation Before Surgery for Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02962063	Intervention
34	NCT03544723	MultiVir I. 2020 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03544723	Intervention
35	NCT07565857	Natera I. 2026 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Signatera-Guided De-escalation of Adjuvant Therapy in Resectable Stage II-IVa Gastric/Gastric-Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07565857	Intervention
36	NCT05034887	National Cancer Center. 2026 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Trastuzumab Deruxtecan in the Neoadjuvant Treatment, or Trastuzumab Deruxtecan Plus Capecitabine Plus Durvalumab(MEDI4736) in the Preoperative and Postoperative Adjuvant Treatment for Patients With HER2 Positive Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05034887	Intervention
37	NCT03983954	NeoTX Therapeutics Ltd.. 2025 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Naptumomab Estafenatox in Combination With Durvalumab in Subjects With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumor, Including a Cohort Expansion in Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03983954	Intervention
38	NCT04568200	Peking Union Medical College Hospital. 2024 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Study of Anti-PD-L1 in Combination With Chemo(Radio)Therapy for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04568200	Population
39	NCT02678182	Royal Marsden NHS Foundation. 2025 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Planning Treatment for Oesophago-gastric Cancer: a Maintenance Therapy Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02678182	Population
40	NCT02520453	Samsung Medical Center. 2019 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Durvalumab for Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02520453	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	NCT03377400	Samsung Medical Center. 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Definitive CCRT Combined With Durvalumab and Tremelimumab for Inoperable Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03377400	Population
42	NCT03780608	Samsung Medical Center. 2022 Jun 15. ClinicalTrials.gov: This Study is a Phase II Study of AZD6738 in Combination With Durvalumab in Patients With Solid Tumor (Cohort A (N=30): GC Who Have Failed Secondary Chemotherapy Treatments Regimen; Cohort B (B=30): Melanoma Patients Who Have Failed to IO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03780608	Population
43	NCT05187338	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2024 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Triplex Checkpoint Inhibitors Therapy for Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05187338	Intervention
44	NCT03292250	Seoul National University Hospital. 2022 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Korean Cancer Study Group: Translational bIomarker Driven UMbrella Project for Head and Neck (TRIUMPH), Esophageal Squamous Cell Carcinoma- Part 1 (HNSCC)]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03292250	Intervention
45	NCT02639065	Shadia Jalal MD. 2023 Sep 25. ClinicalTrials.gov: A Study of Durvalumab (MEDI4736) in Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02639065	Intervention
46	NCT03653052	Simon CP. 2025 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Do Changes in ctDNA Predict Response for Patients With Oesophageal Cancer Receiving Durvalumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03653052	Population
47	NCT04054518	Tiago B. 2019 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Durvalumab as Maintenance Following Chemoradiation for Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04054518	Population
48	NCT03174275	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2026 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Carboplatin, Nab-Paclitaxel, Durvalumab Before Surgery and Adjuvant Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03174275	Population
49	NCT03777813	UNICANCER. 2025 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Association of Radiochemotherapy and Immunotherapy for the Treatment of Unresectable Oesophageal caNcer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03777813	Population
50	NCT06824363	University of California I. 2026 Jan 30. ClinicalTrials.gov: ProofPrincip IntraTu TCells SinglDoseImmunCheckpoinInhib Gastro-Esophage Adenocarcinoma w/ARID1a Mu. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06824363	Population
51	NCT05733689	University of California I. 2026 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Response Adapted Neoadjuvant Therapy in Gastroesophageal Cancers (RANT-GC Trial). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05733689	Studientyp
52	NCT04159974	University of Cologne. 2024 Mai 9. ClinicalTrials.gov: RICE: Radio-Immuno-Chemotherapy of Cancer of the Esophagus. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04159974	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	NCT05667298	University of Manitoba. 2026 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Organ-Preserving Endoscopic Resection & Adjuvant RADIO-immuno-chemotherapy for Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05667298	Intervention
54	NCT02669914	Washington University School of Medicine. 2018 Nov 6. ClinicalTrials.gov: MEDI4736 (Durvalumab) in Patients With Brain Metastasis From Epithelial-derived Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02669914	Population
55	NCT04631731	Western Sydney Local Health District. 2023 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Risk Factors of Immune-ChEckpoint Inhibitors MEdiated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04631731	Studientyp
EU Clinical Trials Register			
56	2020-003440-92	- GRUPPO ONCOLOGICO DEL NORD OVEST. 2020 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: TremelImumab aNd durvalumab combination For the non-operatIve management (NOM) of Microsatellite InstabiliTY (MSI)-high resectable gastric or gastroesophageal junction cancer: The multicentre, sing.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003440-92	Intervention
57	2015-004005-16	Astra Zeneca AB. 2016 Mrz 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Olaparib (PARP inhibitor) in Patients with Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16	Intervention
58	2019-004483-22	AstraZeneca AB. 2020 Sep 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtec.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004483-22	Intervention
59	2020-001001-22	AstraZeneca AB. 2021 Mrz 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center, International Study of Durvalumab Given Concurrently With Definitive Chemoradiation Therapy in Patients With Locally Advance.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001001-22	Population
60	2022-000776-19	AstraZeneca AB. 2022 Nov 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Multicentre, Open-label, Master Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) as Monotherapy and in Combination with Anticancer Agents in Patients wi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000776-19	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
61	2018-002014-13	FAcdAcration Francophone de CancAcrologie Digestive. 2018 Nov 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II study evaluating FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab and tremelimumab in second-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenoc.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002014-13	Population
62	2022-001752-42	Frankfurter Institut f[b]r Klinische Krebsforschung IKF GmbH. 2023 Apr 13. ClinicalTrialsRegister.eu: The PRESTO Trial- Organ preservation with durvalumab-based immunotherapy in combination with chemoradiation as definitive therapy for early stage, cT1 and cT2N0, esophageal adenocarcinoma with indi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001752-42	Intervention
63	2016-002858-20	GETNE (Grupo EspaA▒ol de Tumores Neuroendocrinos). 2017 Mrz 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with advanced neuroendocrine neoplasms of gastroenteropancreatic or lung origin (the DUNE trial). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002858-20	Population
64	2018-003115-21	Gustave R. 2019 Feb 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II whole exoMe sequencing-bAsed baskeT trIal for combination therapy with durvaLumab (anti-PDL1) (MEDI4736) anD tremelimumAb (anti-CTLA4) in patients with metastatic solid tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003115-21	Intervention
65	2015-005298-19	Ludwig Institute for Cancer Research Ltd.. 2016 Mrz 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase ½ Study of anti-PD-L1 in Combination with Chemo(radio)therapy for Oesophageal Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005298-19	Intervention
66	2012-002206-52	MedImmune. 2012 Dez 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½ Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Subjects with Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002206-52	Intervention
67	2016-004524-38	Spanish Lung Cancer Group (. 2017 Mrz 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II exploratory study of durvalumab (MEDI4736) in HIV-1 patients with advanced solid tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004524-38	Population
68	2014-002169-30	The Royal Marsden NHS Foundation. 2014 Okt 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Planning treatment for oesophago-gastric cancer: a randomised maintenance therapy trial (PLATFORM Trial). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002169-30	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
69	2018-000708-40	UNICANCER. 2018 Dez 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Association of Radiochemotherapy and Immunotherapy for the treatment of unresectable Oesophageal caNcer: a comparative randomized phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000708-40	Population
70	2018-003048-22	zu KA. 2020 Jun 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II trial to evaluate safety and efficacy of adding durvalumab (MEDI4736) to standard neoadjuvant radiochemotherapy and of adjuvant durvalumab +/- tremelimumab in locally advanced esophageal.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003048-22	Intervention
Clinical Trials Information System (CTIS)			
71	2024-515660-31-00	A≈R US. 2025 Dez 18. CTIS: Phase 2 Study of Preoperative Gemcitabine Plus Cisplatin with Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in intrahepatic cholangiocarcinoma (NeoTreme). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515660-31-00	Population
72	2023-505989-29-00	Amgen Inc.. 2026 Mrz 2. CTIS: A Phase 3, Open-label, Multicenter, Randomized Study of Tarlatamab in Combination with Durvalumab vs Durvalumab Alone in Subjects with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer Following Platinum, Etoposide and Durvalumab (DeLLphi 305). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505989-29-00	Population
73	2024-520050-38-00	Amgen Inc.. 2026 Apr 28. CTIS: A Phase 3, Open Label, Multicenter, Randomized Study of First Line Tarlatamab in combination with Durvalumab, Carboplatin and Etoposide versus Durvalumab, Carboplatin and Etoposide in Untreated Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer (DeLLphi-312). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-520050-38-00	Population
74	2024-511711-21-00	Amsterdam US. 2024 Dez 12. CTIS: ChemoRadiotherapy with Or Without surgery followed by consolidation Durvalumab (CROWD): a phase IV feasibility trial. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511711-21-00	Population
75	2024-510970-26-00	Asociacion Grupo Tratamiento De Tumores Digestivos. 2026 Mai 13. CTIS: Olaparib and durvalumab (MEDI4736) in patients with metastatic pancreatic cancer and DNA Damage Repair genes alterations. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510970-26-00	Population
76	2024-512769-16-00	AstraZeneca AB. 2024 Okt 7. CTIS: A Phase II Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab plus Olaparib Combination Therapy Compared with Durvalumab Monotherapy as Maintenance Therapy in Patients whose Disease has not Progressed Following Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy with Durvalumab in First Line Stage IV NonSmall Cell Lung Cancer (ORION). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512769-16-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
77	2023-504624-25-00	AstraZeneca AB. 2025 Feb 26. CTIS: A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504624-25-00	Population
78	2024-512379-10-00	AstraZeneca AB. 2025 Mrz 28. CTIS: A Phase II, Non-comparative, Open label, Multi-centre, International Study of MEDI4736, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) who have received at least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum-based Chemotherapy Regimen (ATLANTIC). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512379-10-00	Population
79	2023-509004-15-00	AstraZeneca AB. 2025 Jun 5. CTIS: An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer, who Progressed on an anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509004-15-00	Population
80	2024-517085-41-00	AstraZeneca AB. 2025 Jun 12. CTIS: A Study of Safety, Tolerability, and Clinical Activity of Durvalumab and Tremelimumab Administered as Monotherapy, or Durvalumab in Combination with Tremelimumab or Bevacizumab in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517085-41-00	Population
81	2024-513399-17-00	AstraZeneca AB. 2025 Jun 20. CTIS: A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients with Unresectable Stage IV Urothelial Cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513399-17-00	Population
82	2024-511646-40-00	AstraZeneca AB. 2025 Jul 14. CTIS: A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapies With or Without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer (BEGONIA)‘. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511646-40-00	Population
83	2023-509602-29-00	AstraZeneca AB. 2025 Aug 21. CTIS: A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Limited Stage Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509602-29-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
84	2024-512667-31-00	AstraZeneca AB. 2025 Sep 2. CTIS: A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab with Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for the Treatment of Patients with unresected Stage I/II, lymph-node negative Non-small Cell Lung Cancer (PACIFIC-4/RTOG-3515) Osimertinib cohort Open-label Single arm for patients with unresected stage I/II lymph negative NSCLC harboring a sensitizing EGFR mutation‘. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512667-31-00	Population
85	2023-503529-20-00	AstraZeneca AB. 2025 Sep 9. CTIS: A Phase II, Multicentre, Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy and Olaparib Plus Durvalumab Combination as Neoadjuvant Therapy in Patients with BRCA Mutations and Early Stage HER2-negative Breast Cancer (OlympiaN). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503529-20-00	Population
86	2023-507405-34-00	Astrazeneca AB. 2025 Sep 23. CTIS: A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Regional, International Study of Durvalumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin versus Placebo in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin for Patients with First-Line Advanced Biliary Tract Cancers (TOPAZ-1)‘. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507405-34-00	Population
87	2023-507689-26-00	AstraZeneca AB. 2025 Okt 14. CTIS: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study of Durvalumab Monotherapy or in Combination With Bevacizumab as Adjuvant Therapy in Patients with Hepatocellular Carcinoma Who Are at High Risk of Recurrence After Curative Hepatic Resection or Ablation (EMERALD-2). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507689-26-00	Population
88	2023-509053-32-00	AstraZeneca AB. 2025 Okt 14. CTIS: A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Transarterial Chemoembolization (TACE) in Combination with either Durvalumab Monotherapy or Durvalumab plus Bevacizumab Therapy in Patients with Locoregional Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-1). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509053-32-00	Population
89	2024-515321-29-00	AstraZeneca AB. 2025 Nov 17. CTIS: A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab Given Concurrently with Platinum-based Chemoradiation Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (Stage III) (PACIFIC2). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515321-29-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
90	2023-509576-42-00	AstraZeneca AB. 2025 Nov 24. CTIS: A Phase III, Double-blind, Placebo controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients with Resectable Stages II and III Non-small Cell Lung Cancer (AEGEAN). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509576-42-00	Population
91	2022-502746-27-00	AstraZeneca AB. 2026 Jan 5. CTIS: A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502746-27-00	Population
92	2023-510424-68-00	AstraZeneca AB. 2026 Jan 14. CTIS: Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of Durvalumab Monotherapy or Durvalumab in Combination with Tremelimumab in Pediatric Patients with Advanced Solid Tumors and Hematological Malignancies. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510424-68-00	Population
93	2023-510015-19-00	AstraZeneca AB. 2026 Jan 15. CTIS: A Phase III, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination with Gemcitabine+Cisplatin for Neoadjuvant Treatment Followed by Durvalumab Alone for Adjuvant Treatment in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510015-19-00	Population
94	2023-508701-24-00	AstraZeneca AB. 2026 Jan 20. CTIS: A Phase III, Randomized, Open-Label, Sponsor-Blinded, Multicenter Study of Durvalumab in Combination with Tremelimumab [a] Lenvatinib Given Concurrently with Transarterial Chemoembolization (TACE) Compared to TACE Alone in Patients with Locoregional Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-3). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508701-24-00	Population
95	2023-505690-33-00	AstraZeneca AB. 2026 Jan 21. CTIS: A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with Other Anti-cancer Agents in Patients with Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505690-33-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
96	2024-510976-19-00	AstraZeneca AB. 2026 Feb 2. CTIS: A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line Durvalumab in Combination with Standard of Care Chemotherapy and Durvalumab in Combination with Tremelimumab and Standard of Care Chemotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy Alone in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510976-19-00	Population
97	2023-506891-28-00	AstraZeneca AB. 2026 Feb 6. CTIS: A Phase III, Randomised, Double blind, Placebo controlled, Multicentre, International Study of Durvalumab plus Domvanalimab (AB154) in Participants with Locally Advanced (Stage III), Unresectable Non small Cell Lung Cancer Whose Disease has not Progressed Following Definitive Platinum based Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC-8). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506891-28-00	Population
98	2024-511887-10-00	AstraZeneca AB. 2026 Feb 9. CTIS: A Phase II Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of AZD2811 and Durvalumab Combination as Maintenance Therapy After Induction with Platinum-Based Chemotherapy Combined with Durvalumab, for the First-Line Treatment of Patients with Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511887-10-00	Population
99	2022-503105-38-00	AstraZeneca AB. 2026 Feb 16. CTIS: SAMETA A Phase III, Open Label, Randomised, 3-Arm, Multi-Centre Study of Savolitinib plus Durvalumab versus Sunitinib and Durvalumab Monotherapy in Participants with MET-Driven, Unresectable and Locally Advanced or Metastatic Papillary Renal Cell Carcinoma (PRCC) (SAMETA). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-503105-38-00	Population
100	2023-508057-19-00	AstraZeneca AB. 2026 Mrz 4. CTIS: DESTINY-Biliary Tract Cancer-01: A Phase 3 Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Rilvegostomig versus Standard-of-Care Gemcitabine, Cisplatin, and Durvalumab for First Line Locally Advanced or Metastatic HER2-expressing Biliary Tract Cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508057-19-00	Population
101	2023-505309-18-00	AstraZeneca AB. 2026 Mrz 16. CTIS: A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505309-18-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
102	2023-503357-35-00	AstraZeneca AB. 2026 Mrz 22. CTIS: A Multicentre, Phase II, Single-Arm, Interventional Study of Neoadjuvant Durvalumab and Platinum-Based Chemotherapy (CT), followed by either Surgery and Adjuvant Durvalumab or Chemoradiotherapy (CRT) and consolidation Durvalumab, in participants with Resectable or Borderline Resectable Stage IIB-IIIB Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503357-35-00	Population
103	2023-505992-54-00	AstraZeneca AB. 2026 Mrz 27. CTIS: A Phase 1b, Multicenter, 2-Part, Open-Label Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination with Immunotherapy with or without Carboplatin in Participants with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Tropion-Lung04). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505992-54-00	Population
104	2025-521639-34-00	AstraZeneca AB. 2026 Mrz 27. CTIS: A Phase I, Multicentre, Dose Escalation and Dose Expansion Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Durvalumab in Adult Participants with Solid Tumours (IMFINZI-subQ). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521639-34-00	Population
105	2024-512378-91-00	AstraZeneca AB. 2026 Apr 8. CTIS: A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma and Primary or Secondary Resistance to PD-(L)1 Inhibition. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512378-91-00	Population
106	2023-505341-23-00	AstraZeneca AB. 2026 Apr 13. CTIS: A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, GlobalStudy of Durvalumab and Bacillus Calmette-Guerin (BCG)Administered as Combination Therapy Versus BCG Alone inHigh-Risk, BCG Na╟ve Non Muscle Invasive Bladder Cancer Patients (POTOMAC). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505341-23-00	Population
107	2023-503999-24-00	AstraZeneca AB. 2026 Apr 14. CTIS: A Phase III, double-blind, placebo-controlled, Randomized, Multicenter, International Study of Durvalumab Plus Oleclumab and Durvalumab Plus Monalizumab in Patients With Locally Advanced (Stage III), Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-Based Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC-9). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503999-24-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
108	2023-505552-22-00	AstraZeneca AB. 2026 Apr 17. CTIS: A Phase 3 Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (DatoDXd) With or Without Durvalumab Versus Investigator‘s Choice of Therapy in Patients With Stage I-III Triple-negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in the Breast and/or Axillary Lymph Nodes at Surgical Resection Following Neoadjuvant Systemic Therapy (TROPION-Breast03). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505552-22-00	Population
109	2023-508852-21-00	AstraZeneca AB. 2026 Apr 17. CTIS: A Phase II, Open-label, Multicentre, Randomised Study of Neoadjuvant and Adjuvant Treatment in Patients with Resectable, Early-stage (II to IIIB) Non-small Cell Lung Cancer (NeoCOAST-2). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508852-21-00	Population
110	2022-502012-37-00	AstraZeneca AB. 2026 Apr 21. CTIS: A Phase IIIb Single Arm, Open-label, Multicentre Study of Durvalumab and Tremelimumab as First Line Treatment in Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma (SIERRA). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502012-37-00	Population
111	2023-503675-24-00	AstraZeneca AB. 2026 Apr 23. CTIS: A Phase III, Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) With or Without Durvalumab Compared with Investigator ╞s Choice of Chemotherapy (Paclitaxel, Nab-paclitaxel or Gemcitabine + Carboplatin) in Combination With Pembrolizumab in Patients with PD-L1 Positive Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503675-24-00	Population
112	2023-505928-59-00	AstraZeneca AB. 2026 Apr 23. CTIS: A Phase III, Open-label, Randomised Study of Neoadjuvant Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) Plus Durvalumab Followed by Adjuvant Durvalumab With or Without Chemotherapy Versus Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab With or Without Chemotherapy for the Treatment of Adult Patients with Previously Untreated Triple-Negative or Hormone Receptor-low/HER2-negative Breast Cancer (D926QC00001. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505928-59-00	Population
113	2023-507342-84-00	Astrazeneca AB. 2026 Apr 27. CTIS: A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin or Who Refuse Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507342-84-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
114	2025-523085-24-00	AstraZeneca AB. 2026 Mai 4. CTIS: Phase III, Randomized, Open-label, Global, Multicenter Study of Rilvegostomig or Durvalumab in Combination With Chemotherapy as a First-line Treatment for Patients With Advanced Biliary Tract Cancer (ARTEMIDE-Biliary02). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-523085-24-00	Population
115	2023-509429-37-00	AstraZeneca AB. 2026 Mai 5. CTIS: A Phase III, Open-label, Randomised, Multicentre Study of Ceralasertib Plus Durvalumab Versus Docetaxel in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations, and Whose Disease Has Progressed On or After Prior Anti-PD-(L)1 Therapy and Platinum-based Chemotherapy: LATIFY. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509429-37-00	Population
116	2024-511956-42-00	AstraZeneca AB. 2026 Mai 11. CTIS: A Phase IB Study to determine efficacy and safety of Durvalumab and/or novel anti-cancer agents, with or without chemotherapy, in patients with previously untreated NSCLC. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511956-42-00	Population
117	2023-506413-22-00	AstraZeneca AB. 2026 Mai 12. CTIS: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center, International Study of Durvalumab Given Concurrently With Definitive Chemoradiation Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma (KUNLUN). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506413-22-00	Population
118	2024-512212-21-00	AstraZeneca AB. 2026 Mai 18. CTIS: A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512212-21-00	Population
119	2022-502747-35-00	AstraZeneca AB. 2026 Mai 22. CTIS: A Phase III Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Durvalumab in Combination with Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olaparib in Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer Patients (DUO-O). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502747-35-00	Population
120	2024-519246-75-01	AstraZeneca AB. 2026 Mai 22. CTIS: An Open-label, Single-arm, Global Study of Perioperative Durvalumab With Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer (NIAGARA-2). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519246-75-01	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
121	2023-504888-16-00	AstraZeneca AB. 2026 Mai 25. CTIS: A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants with HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504888-16-00	Population
122	2024-514728-17-00	Astrazeneca Farmaceutica Spain SA. 2025 Mai 5. CTIS: A Phase IIIB study to evaluate the use of durvalumab in combination with platinum-based chemotherapy followed by durvalumab with olaparib as first-line treatment in Patients with Newly Diagnosed pMMR Advanced or Recurrent Endometrial Cancer in Spain. DUoENDE Study. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514728-17-00	Population
123	2025-521340-37-00	Astrazeneca Farmaceutica Spain SA. 2025 Okt 22. CTIS: A phase IIIb study of durvalumab as consolidation treatment for patients diagnosed with limited stage small cell lung cancer who have not progressed following definitive concurrent or sequential platinum-based chemoradiation therapy in Spain (ALBORAN). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521340-37-00	Population
124	2024-517445-13-00	Azienda Ospedaliero Universitaria Di Modena. 2024 Nov 11. CTIS: A Phase II, open label, single arm, multicentre study on THOracic Radiotherapy in Extensive Stage SCLC patients submitted to first line CHT-RT plus Durvalumab (MEDI4736). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517445-13-00	Population
125	2025-521284-12-00	Boehringer Ingelheim International GmbH BIE. 2026 Apr 14. CTIS: Beamion LUNG-3: A randomized, controlled, multi-center trial evaluating zongertinib as an adjuvant monotherapy compared with standard of care in patients with early-stage, resectable non-small cell lung cancer (Stage II-IIIB) harboring tyrosine kinase domain activating HER2 mutations. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521284-12-00	Population
126	2022-502886-71-00	Bristol Myers Squibb International Corporation. 2026 Feb 11. CTIS: A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Compare Nivolumab plus Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) followed by Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab plus CCRT Followed by Nivolumab vs CCRT followed by Durvalumab in Previously Untreated, Locally Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer (LA NSCLC). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502886-71-00	Population
127	2024-518069-89-00	Centr Georges FL. 2026 Jan 7. CTIS: Precision medicine phase II study evaluating the efficacy of a double immunotherapy by Durvalumab and Tremelimumab combined with Olaparib in patients with solid cancers and carriers of homologous recombination repair genes mutation in response or stable after Olaparib treatment. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518069-89-00	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
128	2022-503093-36-00	Centre Antoine Lacassagne. 2025 Aug 29. CTIS: Phase I trial of CArbonic Anhydrase Inhibition in combination with radiochemotherapy or radioimmunotherapy in small cell lung carcinoma (ICAR). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-503093-36-00	Population
129	2023-508201-25-00	Centre De Lutte Contre Le Cancer Eugene Marquis. 2025 Dez 22. CTIS: MICROBIOTA MODIFICATION FOR IMMUNO-ONCOLOGY IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA - ⌈MOTHER÷. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508201-25-00	Population
130	2024-516077-72-02	Centre Hospitalier Univ. 2024 Nov 28. CTIS: Safety and Efficacy of Neoadjuvant immunotherapy with Durvalumab (MEDI 4736) in combination with neoadjuvant chemotherapy (Gemcitabin/Cisplatin or Gemcitabin/Carboplatin) in patients with operable, high-risk, localized urothelial carcinoma of the upper urinary tract. iNDUCT - GETUG V08. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516077-72-02	Population
131	2024-519812-15-00	Centre Hospitalier Universitaire D'Angers . 2026 Mrz 19. CTIS: ETCABio - Evaluation of Skin Tests in Biotherapy Allergies. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519812-15-00	Population
132	2023-506590-35-00	Centre LB. 2025 Mai 13. CTIS: FIRST-NEC (GFPC 01-2022) - A multicenter phase II study evaluating the efficacy and safety of the combination of durvalumab with etoposide and platinum as first line treatment in patients with large-cell neuroendocrine carcinomas (LCNECs) of the lung. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506590-35-00	Population
133	2023-510566-27-00	Centre LB. 2025 Dez 12. CTIS: MOST Plus (My Own Specific Treatment) - A two-period, multicenter, randomized, open-label, phase II study evaluating the clinical benefit of a maintenance treatment targeting tumor molecular alterations in patients with progressive locally-advanced or metastatic solid tumors. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510566-27-00	Intervention
134	2024-512302-25-00	Eli Lilly & Co.. 2026 Mrz 25. CTIS: J3M-MC-JZQH: A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Placebo-controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Olomorasib in Combination With Standard of Care Immunotherapy in Participants With Resected or Unresectable KRAS G12CMutant, Non-Small Cell Lung Cancer - SUNRAY-02. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512302-25-00	Population
135	2024-514597-42-00	Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Erasmus MC). 2025 Mai 28. CTIS: Combining anti-PD-L1 immune checkpoint inhibitor durvalumab with TLR-3 agonist rintatolimod in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma for therapy efficacy. DURIPANC Study. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514597-42-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
136	2022-502467-38-00	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2024 Aug 5. CTIS: ETOP 21-21 BOUNCE: A multicentre, randomised, phase II trial of brigatinib consolidation versus observation or durvalumab in patients with unresectable stage III NSCLC and ALK-rearrangement, after definitive chemo-radiotherapy. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502467-38-00	Population
137	2024-511134-12-00	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2026 Mrz 4. CTIS: ETOP 14-18 CHESS: A multicentre single arm phase II trial assessing the efficacy of immunotherapy, chemotherapy and stereotactic radiotherapy to metastases followed by definitive surgery or radiotherapy to the primary tumour, in patients with synchronous oligo-metastatic non-small cell lung cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511134-12-00	Population
138	2022-502092-33-00	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2026 Mrz 9. CTIS: ETOP 23-22 RAISE: A single-arm phase II study of the addition of niraparib to anti-PD-L1 antibody maintenance in patients with SLFN11-positive, extensive-disease small cell lung cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502092-33-00	Population
139	2023-508773-82-00	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2026 Mai 25. CTIS: ETOP 25-23 ADOPT-lung: An international, multicentre, open-label randomised phase III trial to evaluate the benefit of adding adjuvant durvalumab after neoadjuvant chemotherapy plus durvalumab in patients with stage IIB-IIIB (N2) resectable NSCLC. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508773-82-00	Population
140	2023-508853-13-00	European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. 2026 Apr 22. CTIS: EORTC 1740: Randomized Phase II study of Cisplatin plus Radiotherapy versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Durvalumab versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Tremelimumab Durvalumab in Intermediate Risk HPV-Positive Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Cancer (LA-OSCC). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508853-13-00	Population
141	2022-501308-90-00	Fondazione GONO G.I.. 2026 Jun 3. CTIS: WINDOW-OF-OPPORTUNITY UMBRELLA PLATFORM TRIAL OF SHORT-COURSE PRE-OPERATIVE OR NEOADJUVANT TARGETED TREATMENT IN PATIENTS WITH MOLECULARLY SELECTED AND RESECTABLE PRIMARY COLORECTAL CANCER: THE UNICORN STUDY. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501308-90-00	Population
142	2023-509821-29-00	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Dei Tumori. 2025 Nov 18. CTIS: Cabozantinib plus Durvalumab in patients with advanced and chemotherapy-treated bladder carcinoma, of urothelial and non-urothelial histology: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm proof-of-concept trial: ARCADIA study. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509821-29-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
143	2024-518408-32-00	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo. 2024 Dez 3. CTIS: An open-label, multi-center, phase 2 study of chemo-immunotherapy followed by reduced-dose hypofractionated RT and maintenance immunotherapy for stage III unresectable NSCLC. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518408-32-00	Population
144	2024-520081-65-00	Fondazione Ricerca Traslazionale. 2026 Feb 20. CTIS: Phase II, clinical trial, to evaluate OS in two cohorts in relapsed stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) pretreated with chemoradiotherapy and durvalumab. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-520081-65-00	Population
145	2024-518217-26-00	Frankfurter Institut Fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH. 2025 Jan 9. CTIS: A randomized, phase IIb study of adjuvant durvalumab (MEDI4736) plus regorafenib vs untreated control in stage IV colorectal cancer patients with no evidence of disease (NED): VIVA trial‘. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518217-26-00	Population
146	2024-511847-24-00	Frankfurter Institut Fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH. 2025 Jan 9. CTIS: ADJUBIL - A Phase II study of immunotherapy with durvalumab and tremelimumab in combination with capecitabine or without capecitabine in ADJUvant situation for BILiary tract cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511847-24-00	Population
147	2024-512980-29-00	Frankfurter Institut Fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH. 2026 Mrz 17. CTIS: The PRESTO Trial - Organ preservation with durvalumab-based immunotherapy in combination with chemoradiation as definitive therapy for early stage, cT1 and cT2N0, esophageal adenocarcinoma with indication for radical surgery: A prospective, multicenter study of the FLOT-AIO Gastric Cancer Group. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512980-29-00	Intervention
148	2024-513950-32-00	Frankfurter Institut Fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH . 2026 Feb 6. CTIS: IMMUWIN - A Phase II study of immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab in combination with Y-90 SIRT for intermediate stage HCC‘. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513950-32-00	Population
149	2024-512502-26-00	Fundacion Cris De Investigacion Para Vencer El Cancer. 2024 Jun 24. CTIS: A Randomized Phase II Trial assessing Trimodality Therapy With or Without Adjuvant Durvalumab (MEDI4736) to Treat Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512502-26-00	Population
150	2025-521251-24-00	Fundacion GECP. 2026 Mrz 17. CTIS: Phase II randomized clinical trial for evaluating the safety and feasibility of fecal microbiota transplant (FMT) in stage II-III non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, using immune checkpoint inhibitors (ICI) responders as donors. MIGRANT GECP 24/02. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521251-24-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
151	2024-516157-41-00	G.O.I.R.C. Gruppo Oncologico Italiano Di Ricerca Clinica, G.O.I.R.C. Gruppo Oncologico Italiano Di Ricerca Clinica. 2024 Okt 28. CTIS: A multicentre phase II, single arm study of Durvalumab (MEDI 4736) with Carboplatin plus Etoposide for 4 cycles followed by Durvalumab maintenance in patients with metastatic pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) √ DUPLE trial. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516157-41-00	Population
152	2024-513914-36-00	Goethe University Frankfurt. 2026 Feb 27. CTIS: RADIANCE Radiochemotherapy +/- Durvalumab for locally-advanced Anal Carcinoma. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513914-36-00	Population
153	2023-505078-13-00	GOIRC Gruppo Oncologico Italiano Di Ricerca Clinica. 2024 Dez 11. CTIS: AGNOSTIC THERAPY IN A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY IN FIRST-LINE TREATMENT OF DURVALUMAB (MEDI 4736) IN ASSOCIATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN AND ETOPOSIDE IN PATIENTS AFFECTED BY EXTENSIVE STAGE - EXTRAPULMONARY SMALL CELL CARCINOMA (EPSCC) √ DURVASCC TRIAL. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505078-13-00	Population
154	2024-513977-31-00	Groupe Oncologie Radiotherapie Tete Cou. 2024 Jul 24. CTIS: A phase II trial of radiotherapy-durvalumab without prophylactic neck irradiation in squamous cell carcinoma of the head and neck (REWRITe). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513977-31-00	Population
155	2024-515240-24-00	Grupo Espanol Multidisciplinar En Cancer Digestivo. 2025 Okt 23. CTIS: Phase II study of Durvalumab (MEDI4736) plus Total Neoadjuvant Therapy (TNT) in locally advanced rectal cancer (The DUREC trial). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515240-24-00	Population
156	2024-518842-26-00	Gruppo Oncologico Del Nord Ovest. 2025 Jan 21. CTIS: TremelImumab aNd durvalumab combination For the non-operatIve management (NOM) of Microsatellite InstabiliTY (MSI)-high resectable gastric or gastroesophageal junction cancer: The multicentre, single-arm, multi-cohort, Phase II INFINITY study. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518842-26-00	Intervention
157	2023-509152-33-00	Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis Stichting. 2025 Dez 19. CTIS: A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile: The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509152-33-00	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
158	2024-513721-23-00	IFOM Istituto Fondazione Di Oncologia Molecolare Ets In Breve Ifom Ets. 2026 Jan 8. CTIS: RESTORING SENSITIVITY TO IMMUNOTHERAPY IN ADVANCED TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER EXPLOITING CERALASERTIB PRIMING FOLLOWED BY COMBINED DURVALUMAB/NAB-PACLITAXEL: THE ATRiBRAVE TRIAL. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513721-23-00	Population
159	2023-507778-42-00	Innate Pharma. 2026 Apr 24. CTIS: A Phase II Multicenter, open label, non-randomized study of neoadjuvant and Adjuvant Treatment with IPH5201 and durvalumab in patients with resectable, early-Stage (II to III) Non-Small Cell Lung Cancer (MATISSE). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507778-42-00	Population
160	2023-509501-72-00	Institut B. 2025 Sep 18. CTIS: CAIRE : COMBINING EPIGENETIC AND IMMUNE THERAPY TO BEAT CANCER. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509501-72-00	Population
161	2024-513207-13-00	Institut De Cancerologie De LO. 2024 Jul 5. CTIS: A randomized phase II trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) with or without Durvalumab (MEDI4736) in oligometastatic recurrent hormone sensitive prostate cancer patients (POSTCARD - GETUG P13). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513207-13-00	Population
162	2024-514261-19-00	Institut De Recherches Internationales Servier IRIS. 2026 Apr 1. CTIS: A Phase 1b/2, Safety Lead-in and Dose-Expansion, Open label, Multicenter Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Preliminary Activity of Ivosidenib in Combination with Durvalumab and Gemcitabine/Cisplatin as First-line Therapy in Participants with Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma with an IDH1 Mutation. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514261-19-00	Population
163	2023-509165-21-00	Institut fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH. 2026 Jan 16. CTIS: The CLEAN-DUCT / TRITICC-3 trial - Phase IIa, prospective, single arm, open label, non-randomized, multi-center pilot study of durvalumab (MEDI4736) + intraductal radiofrequency ablation (ID-RFA) in extrahepatic cholangiocarcinoma. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509165-21-00	Population
164	2023-508314-42-00	Institut fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH. 2026 Jan 19. CTIS: IMMUWHY - A phase II study of immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) or durvalumab and tremelimumab, both combined with Y-90 SIRT therapy in patients with advanced stage intrahepatic biliary tract cancer (BTC) scheduled to receive Y-90 SIRT therapy as standard of care. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508314-42-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
165	2024-514920-18-00	Institut GR. 2025 Apr 22. CTIS: ABIMMUNE: A Phase I/II study evaluating the safety and clinical activity of anti-PDL1 (Durvalumab [MEDI4736]) + Anti CTLA-4 (Tremelimumab) antibodies administrated in combination with stereotactic body radiotherapy (SBRT) in patients with metastatic squamous cell carcinoma of head and neck, lung, oesophageus, cervix, vagina, vulva or anus. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514920-18-00	Population
166	2023-505360-11-00	Institut JB. 2025 Apr 22. CTIS: Immunological variables associated to ICI toxicity in cancer patients. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505360-11-00	Intervention
167	2024-511850-34-00	Institut JB. 2026 Feb 16. CTIS: A Phase I/II Study of Paclitaxel plus Carboplatin and Durvalumab (MEDI4736) with or without Oleclumab (MEDI9447) for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511850-34-00	Population
168	2024-511849-19-00	Institut JB. 2026 Feb 16. CTIS: Neo-adjuvant chemotherapy combined with Stereotactic Body Radiotherapy to the primary tumour +/- durvalumab (MEDI4736), +/- oleclumab (MEDI9447) in luminal B breast cancer: a phase ll randomised trial. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511849-19-00	Population
169	2024-514873-22-00	Institut National De La Sante Et De La Recherche Medicale. 2025 Nov 26. CTIS: MULTISARC : MOLECULAR PROFILING OF ADVANCED SOFT-TISSUE SARCOMAS. A phase III study. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514873-22-00	Population
170	2024-518804-32-00	Instituto Portugues De Oncologia Do Porto Francisco Gentil. 2024 Nov 26. CTIS: Neoadjuvant Immunotherapy with Durvalumab (MEDI4736) in Non-Surgical Early Stage or Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) followed by Radical Radiotherapy or Chemoradiotherapy √ IDEAR. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518804-32-00	Population
171	2023-504670-38-00	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2025 Mrz 27. CTIS: IFCT-2203 TAXIO A phase II study assessing the efficacy of etoposide free chemotherapy plus durvalumab (MEDI4736) in first line extensive disease Small Cell Lung Cancer (SCLC). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504670-38-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
172	2024-515943-44-00	Intergroupe Francophone De Cancerologie Thoracique. 2025 Okt 3. CTIS: IFCT-1802 SAVIMMUNE A phase II single-arm trial evaluating safety and efficacy of Durvalumab in ECOG Performance Status 2-3, treatment-naive, patients with stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and high PD-L1 tumor expression. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515943-44-00	Population
173	2024-518298-33-00	IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale. 2025 Apr 8. CTIS: A phase I trial of IMA970A plus Montanide in combination with Durvalumab (anti-PD-L1) in patients with very early, early and intermediate stage of hepatocellular carcinoma after any standard treatments. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518298-33-00	Population
174	2024-518656-23-00	IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale. 2025 Dez 5. CTIS: Neo-adjuvant Chemo and immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab (MEDI1123) In The pre-operAtive Treatment of locally advanced cholangIOcarciNoma: an exploratory and translational study. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518656-23-00	Population
175	2024-515942-18-01	Istituto Di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. 2026 Jan 22. CTIS: AUSTRAL trial: An open-label, multicenter, phase II study of radiotherapy followed by durvalumab (MEDI4736) and ceralasertib (AZD6738) in stage III NSCLC patients with thoracic relapses +/- oligometastases after PACIFIC regimen. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515942-18-01	Population
176	2023-508219-21-00	Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited. 2026 Mrz 26. CTIS: An open-label randomized trial of the efficacy and safety of zanidatamab with standard-of-care therapy against standard of-care therapy alone for advanced HER2 positive biliary tract cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508219-21-00	Population
177	2024-518276-32-00	Johnson & Johnson Enterprise Innovation Inc.. 2025 Nov 19. CTIS: A Phase 2, randomized, open-label, active-controlled study of JNJ-90301900 in combination with chemoradiation followed by durvalumab in locally advanced and unresectable Stage III non-small cell lung cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518276-32-00	Population
178	2024-515127-11-00	Klinikum der Univ. 2025 Aug 15. CTIS: A randomized open-label phase II study on the effect of durvalumab and tremelimumab combined with personalized SIRT (p-SIRT), standard-dose SIRT (sd-SIRT) or immunotherapy followed by on-demand loco-regional SIRT (od-SIRT) in non-resectable hepatocellular carcinoma (HCC) patients. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515127-11-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
179	2024-511439-84-00	Klinikum der Univ. 2026 Mrz 6. CTIS: Sequential or up-front triple treatment with durvalumab, tremelimumab and bevacizumab for non-resectable hepatocellular carcinoma (HCC) patients (MONTBLANC). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511439-84-00	Population
180	2023-503267-42-00	Leiden University Medical Center. 2026 Jan 22. CTIS: RAINBO: Refining Adjuvant treatment IN endometrial cancer Based On molecular features, TransPORTEC platform trials (MMRd-GREEN). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503267-42-00	Population
181	2023-503740-14-00	Lisata Therapeutics Inc.. 2024 Feb 29. CTIS: A Phase 2a, double-blind, placebo-controlled, multi-center, randomized study evaluating LSTA1 when added to standard of care (SoC) versus standard of care alone in subjects with advanced solid tumors (BOLSTER). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503740-14-00	Population
182	2024-517926-25-00	Merck Sharp & Dohme LLC. 2026 Mrz 6. CTIS: A Phase 1b/2 Open-Label Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-6070 and Ifinatamab Deruxtecan (I-DXd) in Participants With Relapsed/Refractory Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517926-25-00	Population
183	2022-502752-31-00	Merck Sharp & Dohme LLC. 2026 Mrz 16. CTIS: Open-label Phase 3 Study of MK-7684A (Coformulation of Vibostolimab with Pembrolizumab) in Combination with Concurrent Chemoradiotherapy followed by MK7684A Versus Concurrent Chemoradiotherapy followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III NSCLC (KEYVIBE-006). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502752-31-00	Population
184	2023-503591-25-00	Merck Sharp & Dohme LLC. 2026 Mrz 30. CTIS: A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503591-25-00	Population
185	2024-516327-14-00	Nordic Society Of Gynaecological Oncology Clinical Trial Unit. 2025 Okt 2. CTIS: A Randomized Clinical Trial Investigating Olaparib, Durvalumab (MEDI4736) and UV1 as Maintenance Therapy in BRCAwt Patients with Recurrent Ovarian Cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516327-14-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
186	2023-505514-15-00	Norwegian University Of Science And Technolology. 2025 Sep 4. CTIS: Randomized phase III trial investigating the survival benefit of adding thoracic radiotherapy to durvalumab (MEDI4736) immunotherapy plus chemotherapy in extensive stage small-cell lung cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505514-15-00	Population
187	2024-517856-36-00	NVALT-studies Stichting IFDCTFGQUCGL. 2024 Dez 3. CTIS: A Phase III Prospective Double Blind Placebo Controlled Randomized Study of Adjuvant MEDI4736 in Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer (BR31). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517856-36-00	Population
188	2024-515000-39-00	Oncopole Claudius Regaud. 2025 Mrz 21. CTIS: A phase I/II multicenter trial evaluating the association of hypofractionated stereotactic radiation therapy and the anti-PD-L1 Durvalumab (Medi4736) for patients with recurrent glioblastoma. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515000-39-00	Population
189	2022-502640-12-01	Oslo University Hospital Hf. 2024 Okt 23. CTIS: DART (19-14434) Durvalumab (MEDI4736) After chemoRadioTherapy (DART) for NSCLC patients √ a phase II translational and biomarker study investigating PDL1 positive and negative patients'. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502640-12-01	Population
190	2024-516498-57-00	Ospedale San Raffaele S.r.l.. 2025 Okt 22. CTIS: Precision Medicine in patients with unresectable CholAngiocarcinoma. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516498-57-00	Population
191	2024-519913-76-00	Queen Mary University Of London. 2026 Mai 18. CTIS: An open-label randomised, phase II trial of Datopotamab deruxtecan plus Durvalumab versus Datopotamab deruxtecan in patients with PDL1-negative metastatic triple-negative breast cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519913-76-00	Population
192	2024-516367-80-00	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Univ. 2025 Okt 10. CTIS: Prospective randomized Phase II trial on Induction Immunochemotherapy followed by surgery or definitive chemoradiation and consolidation Durvalumab (MEDI4736) in resectable and borderline resectable stage IIIA/B NSCLC. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516367-80-00	Population
193	2022-502480-38-00	Roche AG FH. 2025 Jun 12. CTIS: A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab and Tiragolumab Compared with Durvalumab in Patients with Locally Advanced, Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer who have not Progressed after Concurrent Platinum-Based Chemoradiation (SKYSCRAPER-03). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502480-38-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
194	2023-503920-14-00	Roche AG FH. 2026 Mrz 27. CTIS: A Phase I-III, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Therapies in Cohorts of Patients Selected According to Biomarker Status, with Locally Advanced, Unresectable, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503920-14-00	Population
195	2025-523620-44-02	Semmelweis University. 2026 Jan 14. CTIS: BudapestICIVasc: Cardiovascular side effects of immune checkpoint inhibitor oncological therapies and their monitoring in the context of onco-cardiology. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-523620-44-02	Population
196	2024-516580-87-00	Stichting Amsterdam UMC. 2024 Okt 29. CTIS: Dual-immunotherapy and short-course medium-dose radiotherapy, followed by surgery for tumor microenvironment modification in early-stage NSCLC: the DIRECT-trial. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516580-87-00	Population
197	2024-516108-41-00	The University of Birmingham. 2026 Mrz 10. CTIS: CompARE: Phase III randomised controlled trial Comparing Alternative Regimens for escalating treatment of intermediate and high-risk oropharyngeal cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516108-41-00	Population
198	2023-510506-41-00	TheraOp gGmbH. 2025 Feb 5. CTIS: PACCELIO - FDG-PET based small volume accelerated immuno chemoradio-therapy in locally advanced NSCLC. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510506-41-00	Population
199	2024-512165-13-00	Unicancer. 2024 Mai 28. CTIS: ARION : Association of Radiochemotherapy and Immunotherapy for the treatment of unresectable Oesophageal caNcer: a comparative randomized phase II trial. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512165-13-00	Population
200	2024-518002-41-00	UNICANCER. 2024 Okt 16. CTIS: SAFIR02-Breast: Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic breast cancer. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518002-41-00	Population
201	2024-518151-29-00	UNICANCER. 2025 Apr 4. CTIS: MOVIE_A phase I/II basket trial evaluating a combination of Metronomic Oral Vinorelbine plus anti-PD-L1/anti-CTLA4 ImmunothErapy in patients with advanced solid tumours. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518151-29-00	Intervention
202	2024-512224-11-00	UNICANCER. 2025 Apr 15. CTIS: DURVALUNG_A phase II study of durvalumab (MEDI 4736) maintenance in frail limited disease small cell lung cancer patients after thoracic chemoradiotherapy (CRT). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512224-11-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
203	2024-516847-23-00	UNICANCER. 2026 Jan 12. CTIS: DOLAF : An international multicenter phase II trial of Durvalumab (MEDI4736) plus OLAparib plus Fulvestrant in metastatic or locally advanced ER-positive, HER2-negative breast cancer patients selected using criteria that predict sensitivity to olaparib. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516847-23-00	Population
204	2024-513707-14-00	Unicancer. 2026 Mrz 6. CTIS: MOIO_Randomized phase III trial of standard immunotherapy (IO) by checkpoint inhibitors, versus reduced dose intensity of IO in patients with locally advanced or metastatic cancer in response after 6 months of standard IO. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513707-14-00	Population
205	2023-508100-38-00	UNICANCER. 2026 Apr 2. CTIS: SAFIR ABC10 : Molecular targeted maintenance therapy versus standard of care in advanced biliary cancer: an international, randomised, controlled, open-label, platform phase 3 trial. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508100-38-00	Population
206	2024-514912-28-00	UNICANCER. 2026 Apr 17. CTIS: ALICE : An integrated Phase II/III randomized study comparing durvalumab and tremelimumab +/- Hepatic ArteriaL Infusion Chemotherapy with GEMOX in hepatocellular Carcinoma with high tumor burdEn. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514912-28-00	Population
207	2024-517937-41-00	Universitaet DS. 2025 Okt 6. CTIS: Durvalumab (MEDI4736) in combination with consolidative radiochemotherapy and ablative stereotactic radiotherapy in extensive stage SCLC. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517937-41-00	Population
208	2024-513039-26-00	Universitaetsklinikum Essen AöR. 2025 Sep 22. CTIS: Prospective Phase-II Trial of induction chemotherapy and chemoradiotherapy plus/minus the PD-L1 antibody durvalumab followed by surgery or definitive chemoradiation boost and consolidation durvalumab in resectable stage III NSCLC (ESPADURVA). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513039-26-00	Population
209	2024-513433-20-00	Universitaetsmedizin der Johannes Gutenberg-Universitaet Mainz KöR. 2025 Dez 11. CTIS: A Phase II randomized Study to evaluate the efficacy and safety of Cisplatin or Carboplatin / Etoposide and concomitant Radiotherapy combined with Durvalumab followed by Maintenance Therapy with Durvalumab versus Cisplatin or Carboplatin / Etoposide and concomitant Radiotherapy in Patients with limited disease Small Cell Lung Cancer.'. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513433-20-00	Population
210	2023-510117-26-00	University College Dublin. 2025 Mrz 31. CTIS: A Phase 2 Study of Tremelimumab (Day 1 only), Durvalumab (MEDI4736) and Trans-arterial catheter chemoembolization (TACE)in patients with advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510117-26-00	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
211	2024-513219-29-00	University College London. 2026 Feb 13. CTIS: Renal Adjuvant MultiPle Arm Randomised Trial (RAMPART): An international investigator-led phase III multi-arm multi-stage multi-centre randomised controlled platform trial of adjuvant therapy in patients with resected primary renal cell carcinoma (RCC) at high or intermediate risk of relapse. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513219-29-00	Population
212	2023-508863-59-01	University Health Network. 2025 Nov 17. CTIS: Perioperative Therapy with Durvalumab Plus Tremelimumab for Patients with Resectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) - A Phase II Trial (NEOTOMA). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508863-59-01	Population
213	2024-512373-27-00	University of Cologne. 2026 Jan 22. CTIS: GUIDANCE √ A multicenter phase II trial of maintenance durvalumab and olaparib after standard 1st line treatment (carboplatin/ cisplatin, etoposide, durvalumab) in HRD positive extensive disease (ED) small-cell lung cancer (SCLC). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512373-27-00	Population
214	2024-511511-25-00	UZ Leuven. 2024 Dez 5. CTIS: Durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab in resectable, locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: a window of opportunity study. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511511-25-00	Population
215	2024-512439-54-01	Vaestra G. 2026 Jun 1. CTIS: Ablative STEreotactic RadiOtherapy wIth Durvalumab (MEDI4736). An open label randomized phase II trial with durvalumab following Stereotactic Body radiotherapy (SBRT) in patients with T1-2N0M0 Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512439-54-01	Population
216	2023-509619-10-00	Vall D Hebron Institute Of Oncology. 2025 Dez 12. CTIS: Single cell characterization of persistent cells upon treatment with durvalumab (MEDI4736) with or without tremelimumab in MSS and MSI colorectal and endometrial tumors: the SERPENTINE clinical trial (Single cEll pRofiling PErsistaNce To ImmuNothErapy)'. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509619-10-00	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: Clinical Trials.GOV: Last Update Posted EU Clinical Trials Register: Start Date Clinical Trials Information System (CTIS): Last updated			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-86 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 4-86 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MATTERHORN (D910GC00001)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie ist die Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung, gefolgt von einer adjuvanten Durvalumab-Monotherapie, im Vergleich zu Placebo in Kombination mit FLOT-Chemotherapie zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung, gefolgt von einer adjuvanten Placebo-Monotherapie, bei erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens/AEG[b]. Folgende Hypothesen werden für den primären Studienendpunkt, das EFS, erhoben anhand von RECIST 1.1 durch ein BICR: • H_0: Kein Unterschied zwischen Durvalumab+FLOT und Placebo+FLOT • H_1: Unterschied zwischen Durvalumab+FLOT und Placebo+FLOT
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert im Zuteilungsverhältnis: 1:1 **Verblindung**: doppelblind **Studienhorizont**: ereignisgesteuert **Design**: kontrolliert, parallel **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Relevante Protokolländerungen** Alle Amendments wurden nach Beginn der Rekrutierung von Patient:innen vorgenommen. **CSP Version 1.0 (19.06.2020)** Original-Protokoll **CSP Version 2.0 (05.12.2023)** • In den Abschnitten 1.1, 3.4, 7.1.1, 9.4.1.3, 9.5.1.2 und 11 wurde eine neue Sprachregelung zur Langzeitnachbeobachtung eingefügt. Diese Änderung wurde vorgenommen, um sicherzustellen, dass Daten zur Langzeitnachbeobachtung nach der finalen Analyse erfasst werden können. Dies betrifft einen Zeitraum von etwa 5 Jahren nach der Randomisierung des/der letzten Patienten/-in. **CSP-Version 3.0 (04.03.2024)** • Änderungen zum EFS in Abschnitt 9.4.1.2: o Die Regel für versäumte Visiten wurde entfernt, nach der Patient:innen nach 2 oder mehr versäumten Visiten zum Zeitpunkt der letzten evaluierbaren RECIST 1.1-Bewertung zensiert wurden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Änderung von „Patient:innen, die keine evaluierbaren Visiten haben oder keine Daten zur Baseline vor der neoadjuvanten Therapie vorliegen, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, es sei denn, sie sterben innerhalb von 2 Visiten nach Baseline“ zu „Patient:innen, die keine evaluierbaren Visiten haben oder keine Daten zur Baseline vor der neoadjuvanten Therapie vorliegen, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, es sei denn, sie versterben oder es tritt eine Nicht-RECIST-Progression auf, die als Ereignis gewertet wird“. ○ Änderung von „Bei Patient:innen, die sich einer Operation unterziehen und innerhalb eines festgelegten Zeitfensters nach der Operation und vor der adjuvanten Therapie keinen Scan erhalten, erfolgt die Zensierung zum Datum der Operation“ zu „Bei Patient:innen, die sich einer Operation unterziehen und innerhalb eines festgelegten Zeitfensters nach der Operation und vor der adjuvanten Therapie keinen Scan erhalten, erfolgt die Zensierung zum Datum der Operation, es sei denn, sie sterben oder es tritt eine Nicht-RECIST-Progression oder ein Rezidiv auf, die als Ereignis gewertet werden“. • Änderungen zum EFS in Abschnitt 9.5.1 und Tabelle 13 ○ In Tabelle 13 wurde folgende Sensitivitätsanalyse ergänzt: stratifizierter Log-Rank-Test mit Auswertung gemäß RECIST 1.1 durch ein BICR und/oder lokale pathologische Untersuchung unter Verwendung der Zensierungsregeln für 2 aufeinanderfolgende versäumte Visiten. ○ Die Anwendung der Zensierungsregel für 2 versäumte Visiten wurde im Abschnitt zu Sensitivitätsanalysen ergänzt. ○ Die Regel für 2 versäumte Visiten wurde aus dem primären Endpunkt EFS und anderen RECIST-Zeitpunkten entfernt, um den Verlust klinisch relevanter Ereignisse zu minimieren. • Änderungen zur Methode der Multiplizitätskontrolle in Abschnitt 9.5.7 ○ IA1 wurde zu IA2 geändert in „Wenn 80 % (369/461) der EFS-Ereignisse zum Zeitpunkt der IA1-Analyse verfügbar sind, dann …”

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Änderung von „**Das OS wird nur getestet, wenn EFS statistisch signifikant ist. Wenn das EFS bei IA2 positiv ist, wird dem OS ein minimales Alpha von 0,01 % zugewiesen. Bei der finalen Analyse beträgt das dem OS zugewiesene Alpha 4,99 %, wenn das pCR bei IA1 statistisch signifikant und das EFS bei IA2 statistisch signifikant ist. Bei der finalen Analyse beträgt das dem OS zugewiesene Alpha 4,89 %, wenn das pCR bei IA1 nicht statistisch signifikant und das EFS bei IA2 statistisch signifikant ist. Bei der finalen Analyse beträgt das dem OS zugewiesene Alpha 5 %, wenn das pCR bei IA1 statistisch signifikant und das EFS nur bei der finalen Analyse statistisch signifikant ist. Bei der finalen Analyse beträgt das dem OS zugewiesene Alpha 4,9 %, wenn das pCR bei IA1 nicht statistisch signifikant und das EFS nur bei der finalen Analyse statistisch signifikant ist.“ zu „**Das OS wird nur getestet, wenn das EFS statistisch signifikant ist. Bei IA2 wird dem OS ein minimales Alpha von 0,01 % zugewiesen. Bei der finalen Analyse beträgt das dem OS zugewiesene Alpha 4,99 %, wenn das pCR bei IA1 statistisch signifikant ist. Bei der finalen Analyse beträgt das dem OS zugewiesene Alpha 4,89 %, wenn das pCR bei IA1 nicht statistisch signifikant ist.“ **Relevante SAP-Änderungen** **SAP Version 1.0 (16.12.2020)** Originalversion **SAP Version 2.0 (12.08.2022)** • Die Studien-Power für die erste Interimsanalyse wurde anhand neuer Evidenz aktualisiert, um einen signifikanten Unterschied der pCR-Rate zwischen Arm A und Arm B zu detektieren. • Die Darstellung der Sicherheit wurde aktualisiert: einschließlich UE der maximalen Schweregrade 3 oder 4. **SAP Version 3.0 (13.02.2023)** • Für die Endpunkte DFS und MFS wurde klargestellt, dass Krankheitsrezidive ausschließlich mittels RECIST 1.1 gemäß BICR beurteilt werden. • Es wurden Details zur Analyse des Gesamtüberlebens hinzugefügt, einschließlich des zu detektierenden HR, der Medianwerte, der statistischen Power und der Anzahl der Todesfälle für die finale Analyse des Gesamtüberlebens. • Es wurden Sensitivitätsanalysen ergänzt: für das EFS Zensierungen bei nachfolgenden Krebstherapien, sowie für das pCR, bei dem fehlende zentrale pCR-Werte durch lokale pCR-Werte ersetzt wurden. • Zusätzliche Details wurden in den Abschnitt zur Multiplizität eingefügt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		SAP Version 4.0 (03.05.2023) Der MTP für das Gesamtüberleben wurde spezifiziert, indem festgelegt wurde, dass ein minimales Alpha von 0,01% für die formale Testung des OS bei der zweiten Interimsanalyse verwendet wird, falls das EFS bei der zweiten Interimsanalyse statistisch signifikant ist. • Das DFS und MFS wurde ausschließlich anhand von RECIST 1.1 durch die/den Prüfärztin/Prüfarzt zur Bewertung eine Krankheitsrezidivs definiert. • Es wurden Subgruppenanalysen zum pCR (basierend auf zentralen Bewertungen) hinzugefügt. • Ein Analyseabschnitt zur MPR wurde ergänzt. • Die Ableitung von EFS, OS und pCR (inkl. Anteil vitaler Tumorzellen und pathologische Regression) wurde überarbeitet. • Der Abschnitt zur Exposition wurde um Details zur Ableitung von Therapieunterbrechungen und der Dosisintensität erweitert. **SAP Version 5.0 (13.03.2024)** • Im MTP wurde für das Gesamtüberleben klargestellt, dass ein minimales Alpha von 0,01% bei der zweiten Interimsanalyse verwendet wird, unabhängig davon, ob das Gesamtüberleben zu diesem Zeitpunkt getestet wird (unabhängig von einer EFS-Überlegenheit in der zweiten Interimsanalyse oder finalen Analyse). • Es wurde festgelegt, dass DFS-Analysen nur auf Patient:innen basieren, die eine R0-Resektion erreicht haben und keine Krankheitsanzeichen im adjuvanten Baseline-Scan aufwiesen. • Die Zensierungsregel für EFS, DFS, MFS und PRO wurde aktualisiert, sodass Ereignisse, die nach mindestens 2 aufeinanderfolgenden verpassten Visiten auftreten, weiterhin als Ereignisse gezählt werden. Die bisherige Zensierungsregel wurde in die Sensitivitätsanalyse für EFS verschoben. • Es wurden Langzeit-Analysen für das Gesamtüberleben hinzugefügt, die nach Abschluss der primären Analyse durchgeführt werden sollen, um weitere Follow-up-Daten auszuwerten. • Es wurden 2 Subgruppenanalysen für das EFS ergänzt, die sich auf die Tumorlokalisation und den ECOG PS beziehen. • Es wurden Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben hinzugefügt, um alle wichtigen sekundären Endpunkte zu analysieren. • Die EFS-Ereignis- und Zensierungstabelle wurde überarbeitet, sodass sie nun für jeden Behandlungszeitraum (neoadjuvant, Operation und adjuvant) separat dargestellt wird. • Das EFS-Ereignisdatum bei einer Nicht-RECIST-Progression, die eine nicht-protokollierte Therapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erfordert, wurde als das Datum festgelegt, an dem festgestellt wird, dass diese Therapie notwendig ist. • Die Zusammenfassung der Exposition und der allgemeinen UE-Daten nach Behandlungszeitraum wurde ergänzt. • Es wurden weitere Landmarks für EFS, Gesamtüberleben, DFS, MFS und DSS hinzugefügt, um den Trend der Überlebensendpunkte besser darzustellen und den Vergleich zwischen zwei Behandlungsarmen zu ermöglichen. **SAP Version 6.0 (01.05.2024)** • Für eine Nicht-RECIST-Progression, die eine nicht protokollgemäße Therapie erforderlich macht, wurde für das EFS als Ereignisdatum, das Datum der Nicht-RECIST-Progression herangezogen. • Es wurde eine Sensitivitätsanalyse für EFS hinzugefügt, wobei die Ereignisse ausschließlich auf RECIST 1.1 gemäß BICR, lokalen Pathologieuntersuchungen und Todesfällen basieren. • Es wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse für EFS hinzugefügt, wobei die Ereignisse ausschließlich auf RECIST 1.1 gemäß BICR und Todesfällen basieren.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Fähigkeit zur Erteilung einer schriftlichen Einverständniserklärung, einschließlich der Fähigkeit zur Einhaltung der in der Einverständniserklärung und in diesem Protokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen. 2. Vorlage einer unterschriebenen und datierten schriftlichen Einverständniserklärung vor allen obligatorischen studienspezifischen Verfahren, Probenahmen und Analysen. 3. Alter ≥18 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings. Bei Patient:innen, die <20 Jahre alt sind und in Japan teilnehmen, sollte eine schriftliche Einverständniserklärung des/der Patienten/-in und des/der gesetzlichen Vertreters/Vertreterin eingeholt werden. 4. Histologisch dokumentiertes Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit resezierbarer Erkrankung (d. h. für eine radikale Operation geeignet; Stadium II oder höher [>T2 N0-3 M0 oder T0-4 N1-3 M0] gemäß AJCC 8. Ausgabe). AEG umfasst Tumoren vom Siewert*-Typ 2 und 3. Tumoren vom Siewert*-Typ 1 sind ebenfalls zulässig, sofern der/die Patient:in auf die gleiche Weise wie bei Tumoren vom Siewert-Typ 2 und 3 behandelt werden soll: (a) Nach Einschätzung des/der Prüfarztes/-ärztin muss der/die Patient:in vor einer radikalen Operation medizinisch für eine neoadjuvante FLOT-Therapie geeignet sein.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(b) Beim Screening muss eine vollständige chirurgische Resektion des primären Adenokarzinom des Magens/AEG als erreichbar angesehen werden, was durch eine multidisziplinäre Beurteilung eingeschätzt werden soll, an der eine/ein zertifizierte/r Fachärztin/Facharzt für Gastroenterologie teilnehmen muss. (c) Keine vorherige Krebstherapie (z. B. Chemotherapie, Strahlentherapie oder Chemoradiotherapie) für die aktuelle Malignität. *Siewert-Klassifikation • Siewert Typ 1: Adenokarzinom des unteren Ösophagus, dessen Zentrum sich innerhalb von 1 cm bis 5 cm oberhalb des anatomischen GEJ befindet. • Siewert Typ 2: Echtes Karzinom der Kardia am GEJ, dessen Tumorzentrum sich innerhalb von 1 cm oberhalb und 2 cm unterhalb des GEJ befindet. • Siewert Typ 3: Subkardiales Karzinom mit dem Tumorzentrum zwischen 2 und 5 cm unterhalb des GEJ, das von unten in den GEJ und den unteren Ösophagus eindringt. 5. WHO/ECOG PS von 0 oder 1 bei Studieneinschluss. 6. Ausreichende Organ- und Knochenmarkfunktion gemäß folgender Definitionen: (a) Hämoglobin ≥9,0 g/dL (b) Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1{,}5\times10^9$/L (c) Thrombozytenzahl $\geq 100\times10^9$/L (d) Serum-Bilirubin ≤1,5×ULN. Dies galt nicht für Patient:innen mit bestätigtem Gilbert-Syndrom, die nach Rücksprache mit ihrem Arzt/ihrer Ärztin zugelassen wurden. (e) ALT und AST ≤2,5×ULN (f) Gemessene Kreatinin-CL >50 ml/min oder berechnete Kreatinin-CL >50 ml/min gemäß Cockcroft-Gault (unter Verwendung des tatsächlichen Körpergewichts): Männer $\text{Kreatinin-CL (ml/min)} = \frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140\text{-Alter})}{72 \times \text{Serum Kreatinin } (\frac{\text{mg}}{\text{dl}})}$ Frauen $\text{Kreatinin-CL (ml/min)} = \frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140\text{-Alter})}{72 \times \text{Serum Kreatinin } (\frac{\text{mg}}{\text{dl}})} \times 0{,}85$ 7. Lebenserwartung von mindestens 24 Wochen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		8. Körpergewicht >30 kg bei Studieneinschluss und Randomisierung. 9. Männlich und/oder weiblich. 10. Der PD-L1-Status des Tumors, der von einem Referenzlabor unter Verwendung des Ventana SP263 PD-L1 IHC-Assays bestätigt wurde, muss vor der Randomisierung bekannt sein. Daher müssen alle Patient:innen in der Lage sein, sich während des Screenings einer neuen Tumorbiopsie zu unterziehen oder eine verfügbare Tumorprobe vorzulegen, die weniger als 3 Monate vor dem Studieneinschluss entnommen wurde. Die Tumorprobe sollte ausreichen, um eine PD-L1-IHC-Analyse und andere explorative Biomarker-Analysen zu ermöglichen, und sollte vorzugsweise in formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Blöcken vorliegen. **Ausschlusskriterien:** 1. Patient:innen mit peritonealer Ausbreitung (einschließlich Tumorzellen in der Peritonealflüssigkeit) oder Fernmetastasen. 2. Patient:innen mit adenosquamösem Zellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder GI-Stromatumor. 3. Allogene Organtransplantation in der Anamnese. 4. Aktive oder vorherige dokumentierte Autoimmun- oder Entzündungserkrankungen (einschließlich entzündlicher Darmerkrankungen [z. B. Colitis oder Morbus Crohn], Divertikulitis [mit Ausnahme von Divertikulose], systemischem Lupus erythematodes, Sarkoidose-Syndrom oder Wegener-Syndrom [Granulomatose mit Polyangiitis, Morbus Basedow, rheumatoider Arthritis, Hypophysitis, Uveitis usw.]). Die folgenden Fälle bilden Ausnahmen von diesem Kriterium: (a) Patient:innen mit Vitiligo oder Alopezie (b) Patient:innen mit Hypothyreose (z. B. nach Hashimoto-Syndrom) mit stabiler Hormonersatztherapie (c) Jede chronische Hauterkrankung, die keine systemische Therapie erforderte (d) Patient:innen ohne aktive Erkrankung in den letzten 5 Jahren können nach Rücksprache mit dem Sponsor einbezogen werden (e) Patient:innen mit Zöliakie, die allein durch Ernährung kontrolliert wurde. 5. Unkontrollierte Begleiterkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, anhaltende oder aktive Infektionen, symptomatische Herzinsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie, instabile Angina pectoris, unkontrollierte Herzrhythmusstörungen, aktive interstitielle Lungenerkrankungen, schwere chronische gastrointestinale Erkrankungen in Verbindung mit Durchfall oder psychiatrische Erkrankungen/soziale Situationen, die die Einhaltung der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienanforderungen einschränken, das Risiko für UE erheblich erhöhen oder die Fähigkeit der Patient:innen beeinträchtigten, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben. 6. Vorgeschichte einer anderen primären Malignität mit Ausnahme von: (a) Malignität, die mit kurativer Absicht behandelt wurde, die ohne bekannte aktive Erkrankung ist seit ≥5 Jahren vor der ersten Dosis des Prüfpräparats und die ein geringes Risiko für ein Rezidiv aufweist (b) Adäquat behandelter nicht-melanotischer Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Anzeichen einer Erkrankung (c) Adäquat behandeltes Carcinoma in situ ohne Anzeichen einer Erkrankung. 7. Vorgeschichte einer aktiven primären Immundefizienz. 8. Aktive Infektion, einschließlich Tuberkulose (klinische Beurteilung, die klinische Vorgeschichte, eine körperliche Untersuchung und radiologische Befunde sowie Tuberkulose-Tests gemäß der lokalen Praxis umfasst), Hepatitis B (bekanntes positives HBsAg-Ergebnis), Hepatitis C oder HIV (positive HIV-1/2-Antikörper). Patient:innen mit einer früheren oder ausgeheilten Hepatitis B-Infektion (definiert als Vorhandensein von Antikörpern gegen das Hepatitis-B-Kern-Antigen und Abwesenheit von HBsAg) sind für die Teilnahme geeignet. Patient:innen, die positiv auf Hepatitis-C-Antikörper getestet wurden, sind nur geeignet, wenn die Polymerasekettenreaktion für Hepatitis-C-Virus-RNA negativ war. 9. Mittleres QT-Intervall, korrigiert für die Herzfrequenz nach der Fridericia-Formel (QTcF) ≥470 ms, berechnet aus 3 EKGs (innerhalb von 15 Minuten im Abstand von 5 Minuten). 10. Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen eines der Prüfpräparate oder einen der Hilfsstoffe der Prüfpräparate. 11. Jede gleichzeitige Behandlung mit Chemotherapie, Prüfpräparat, biologischer Therapie oder Hormontherapie zur Krebsbehandlung. Die gleichzeitige Anwendung einer Hormontherapie bei nicht krebsbedingten Erkrankungen (z. B. Hormonersatztherapie) war zulässig. 12. Verabreichung eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats. Hinweis: Patient:innen, die an der Studie teilnahmen, sollten während der Behandlung mit dem Prüfpräparats und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Prüfpräparats keine abgeschwächten Lebendimpfstoffe erhalten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		13. Größere chirurgische Eingriffe (gemäß Definition der/des Prüfärztin/Prüfarztes) innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats. Hinweis: Lokale Operationen isolierter Läsionen zu palliativen Zwecken sind zulässig. 14. Vorherige immunvermittelte Therapie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf andere Anti-CTLA-4, Anti-PD-1, Anti-PD-L1 und Anti-PD-L2-Antikörper, ausgenommen therapeutische Krebsimpfstoffe. 15. Aktuelle oder frühere Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis Durvalumab. Ausnahmen von diesem Kriterium sind: (a) Intranasale, inhalative, topische Steroide oder lokale Steroidinjektionen (z. B. intraartikuläre Injektion) (b) Systemische Kortikosteroide in physiologischen Dosen von maximal 10 mg/Tag Prednison oder einem gleichwertigen Präparat (c) Steroide als Prämedikation bei Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Prämedikation vor einer Computertomografie). 16. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat, das in den letzten 28 Tagen verabreicht wurde. 17. Vorherige Zuweisung des Prüfpräparats in der vorliegenden Studie. 18. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, außer es handelt sich um eine beobachtende (nicht interventionelle) klinische Studie oder um die Nachbeobachtungsphase einer interventionellen Studie. 19. Vorherige Randomisierung oder Behandlung in einer früheren klinischen Studie mit Durvalumab, unabhängig von der Zuweisung zur Behandlungsgruppe. 20. Weibliche Patientinnen, die schwanger sind oder stillen, oder männliche oder weibliche Patient:innen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, vom Screening bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Durvalumab-/Placebo-Monotherapie eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. 21. Entscheidung des/der Prüfarztes/-ärztin, dass der/die Patient:in nicht an der Studie teilnehmen sollte, wenn es unwahrscheinlich ist, dass der/die Patient:in die Studienverfahren, Einschränkungen und Anforderungen einhält.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 159 Studienzentren in 20 Ländern: Argentinien, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Japan, Niederlande, Peru, Polen, Republik Korea, Russland, Spanien, Taiwan, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	AstraZeneca stellte Durvalumab und Placebo zur Verfügung. Die FLOT-Chemotherapie wurde lokal bereitgestellt. Unter bestimmten Umständen, wenn eine lokale Beschaffung nicht möglich war, konnte die FLOT-Chemotherapie zentral über AstraZeneca bereitgestellt werden. **Arm A: Durvalumab+FLOT** • Durvalumab 1500 mg i. v. an Tag 1 und FLOT-Chemotherapie an den Tagen 1 und 15 Q4W für 4 Zyklen (2 Zyklen neoadjuvant und 2 Zyklen adjuvant), gefolgt von Durvalumab 1500 mg i. v. an Tag 1 Q4W für bis zu 10 weitere Zyklen **Arm B: Placebo+FLOT** • Placebo an Tag 1 i. v. und FLOT-Chemotherapie an den Tagen 1 und 15 Q4W für 4 Zyklen (2 Zyklen neoadjuvant und 2 Zyklen adjuvant), gefolgt von Placebo i. v. an Tag 1 Q4W für bis zu 10 weitere Zyklen **Dosierungen der FLOT-Chemotherapie (i. v.)** • 5-FU: 2600 mg/m^2 • Leucovorin: 200 mg/m^2 • Oxaliplatin: 85 mg/m^2 • Docetaxel: 50 mg/m^2 Die FLOT-Chemotherapie in der Kombinationsperiode wurde nach Durvalumab bzw. Placebo verabreicht. **Operation** Die Durchführbarkeit der chirurgischen Tumorentfernung wurde nach der neoadjuvanten Behandlung und innerhalb von 28 Tagen vor dem geplanten Operationstermin auf der Grundlage der ESMO- und NCCN-Empfehlungen für die Resektabilität von Adenokarzinomen des Magens/AEG beurteilt. Die durchzuführende Operation war eine Gastrektomie oder Gastroösophagektomie mit mindestens einer D1-Lymphadenektomie (D2-Lymphadenektomie empfohlen), wie von dem/der behandelnden Chirurgen/-in auf der Grundlage der intraoperativen Befunde festgelegt. Je nach Ermessen des/der Chirurgen/-in konnte entweder eine offene Operation oder eine laparoskopische Operation durchgeführt werden. Die Operation sollte frühestens 4 Wochen, aber innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Therapie erfolgen (eine Operation >8 Wochen nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Therapie war nach Rücksprache mit dem Sponsor zulässig). Vor der Operation mussten sich die Patient:innen von allen akuten, reversiblen toxischen Wirkungen der FLOT-Chemotherapie (mit Ausnahme von Alopezie) und Durvalumab (oder Placebo) erholt haben, die nach Einschätzung der/des Prüfärztin/Prüfarztes den chirurgischen Eingriff oder das Ergebnis beeinträchtigen konnten. Die Patient:innen sollten so bald wie klinisch möglich mit der adjuvanten Behandlung beginnen, frühestens jedoch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4 Wochen und spätestens 12 Wochen nach der Operation. Patient:innen, die nach Einschätzung der/des Prüfärztin/Prüfarztes eine erneute Resektion benötigten, durften keine adjuvante Behandlung mit Durvalumab (oder Placebo)+FLOT gefolgt von Durvalumab (oder Placebo) erhalten.
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	**Primäres Zielkriterium** • Beurteilung der Wirksamkeit von Arm A gegenüber Arm B anhand des EFS. Das EFS ist definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zu einem der folgenden Ereignisse, gemäß RECIST 1.1 bewertet durch ein BICR und/oder lokal durch eine pathologische Untersuchung: o Progression der Erkrankung, die eine Operation ausschließt oder eine nicht-protokollgemäße Therapie erfordert o Lokales oder Fernrezidiv oder Progression der Erkrankung o Tod durch jegliche Ursache **Sekundäre Zielkriterien** • Beurteilung der Wirksamkeit von Arm A im Vergleich zu Arm B anhand der folgenden Kriterien/Endpunkte: o Gesamtüberleben, sowie OS24 und OS36 o pCR-Rate bewertet durch einen zentralen (Ryan-Schema) und lokalen pathologischen Befund. o Anteil der Patient:innen mit einer Gastrektomie oder Gastroösophagektomie o Anteil der Patient:innen mit vollständiger Resektion (R0) bestätigt durch den lokalen pathologischen Befund o MFS, definiert als Zeit seit der Randomisierung bis zum Auftreten von Metastasen gemäß RECIST 1.1 oder dem Tod jeglicher Ursache und DSS, definiert als Zeit seit der Randomisierung bis zum Tod durch ein Adenokarzinom des Magens/AEG o DFS, definiert als Zeit seit dem ersten Scan nach der Operation bis zum Wiederauftreten der Erkrankung gemäß RECIST 1.1 oder dem Tod jeglicher Ursache, sowie DFS24 und DFS36 bei Patient:innen mit R0-Resektion o EFS24 und EFS36 bewertet per BICR und/oder lokal durch pathologische Untersuchungen o Beurteilung folgender Wirksamkeitsendpunkte basierend auf dem PD-L1-Status: OS, OS24, OS36, EFS, EFS24, EFS36, MFS, DSS, DFS, DFS24 und DFS36 und pCR o Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Veränderung zur Baseline sowie Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22+IL38

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Beurteilung der Pharmakokinetik durch die Bestimmung der Durvalumab-Konzentrationen im Serum und der Docetaxel-Konzentrationen im Plasma ○ Beurteilung der Immunogenität anhand des Vorhandenseins von ADA für Durvalumab **Explorative Zielkriterien, u. a.:** • Beurteilung des PGIC, PGIS und PGITT • Untersuchung des Einflusses von Behandlung und Krankheitszustand auf die Beurteilung des Gesundheitszustands unter Verwendung des EQ-5D-5L **Sicherheit** • UE, Laborparameter, Vitalparameter und EKG
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Sämtliche Änderungen bezüglich Protokoll und SAP sind Item 3b zu entnehmen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Im Rahmen der Studie sollten etwa 1125 Patient:innen aufgenommen und untersucht werden, um etwa 900 geeignete Patient:innen im Verhältnis 1:1 zu randomisieren. Die Randomisierung erfolgte auf die beiden Behandlungsarme: • Arm A: Durvalumab+FLOT • Arm B: Placebo+FLOT Die Stratifizierung erfolgte nach den folgenden 3 Faktoren: • Geografische Region (Asien vs. Nicht-Asien) • Klinischer Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ) • PD-L1-Status (TAP ≥1 % vs. TAP <1 %) Die Fallzahlbestimmung erfolgte in Bezug auf den primären Endpunkt EFS und den sekundären Endpunkt pCR. Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5% wurde zwischen den Analysen von pCR (0,1%) und EFS (4,9%) aufgeteilt. Die 4,9% (zweiseitig) für die EFS-Analyse werden bei den Interimsanalyse und der finalen Analyse durch die Lan-DeMets-Spending-Funktion kontrolliert, die den O'Brien-Fleming-Ansatz approximiert (65). Dabei hängt das angewandte Signifikanzniveau von der tatsächlich verfügbaren Information ab. Wenn das EFS entweder bei der Interimsanalyse oder finalen Analyse signifikant ist, wird das zugehörige Alpha im Rahmen der MTP für das Gesamtüberleben in der finalen Analyse berücksichtigt. Die finale Analyse sollte durchgeführt werden, wenn etwa 461 EFS-Ereignisse (etwa 51% Reife) aufgetreten waren. Unter diesen Bedingungen hat die Studie eine statistische Power von etwa 85%, um einen signifikanten Unterschied im EFS zwischen Arm A und Arm B bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 4,20% nachzuweisen. Dies basiert auf einem angenommenen HR von 0,75 für den Vergleich von Arm A mit Arm B, was einer geschätzten Verbesserung des medianen EFS um etwa

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10 Monate in Arm A gegenüber einem angenommenen medianen EFS von 30 Monaten in Arm B entspricht, unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung des EFS. Für die Interimsanalyse wird das Signifikanzniveau entsprechend der verfügbaren Informationsfraktion angepasst. Zum Beispiel, wenn die Informationsfraktion für die EFS-Interimsanalyse 80% beträgt und das gesamte Alpha-Niveau für EFS 4,9% ist, werden zweiseitige Signifikanzniveaus von 2,38% für die Interimsanalyse und 4,20% für die finale Analyse angewendet. Der kleinste Behandlungsunterschied, der bei der finalen Analyse statistisch signifikant wäre, entspricht einem HR von 0,83 für das EFS. Während das Signifikanzniveau bei der ersten Interimsanalyse) auf 0,1% festgelegt ist, werden die genauen Signifikanzniveaus für die zweite Interimsanalyse und die finale Analyse durch die tatsächlich verfügbare Informationsfraktion bei der EFS-Interimsanalyse bestimmt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Im Rahmen der Studie waren 2 Interimsanalysen geplant, eine für das pCR und eine für das EFS bzw. OS: **Interimsanalyse 1 für das pCR** • Diese erste Interimsanalyse sollte durchgeführt werden, nachdem alle Patient:innen randomisiert wurden und entweder eine chirurgische Resektion hatten oder von der Operation ausgeschlossen wurden. Basierend auf Annahmen zur Rekrutierung und Operation wurde erwartet, dass diese Analyse etwa 29 Monate nach der Randomisierung des/der ersten Patienten/-in stattfinden würde. • Ein nominales zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,1% wurde für die Analyse des pCR zugewiesen. **Interimsanalyse 2 für das EFS bzw. OS** • Die zweite Interimsanalyse sollte durchgeführt werden, wenn etwa 369 EFS-Ereignisse aufgetreten waren, was einer Reife von etwa 41% entspricht. Unter der Annahme eines Rekrutierungszeitraums von 24 Monaten, eines minimalen Follow-up von 17 Monaten und einem medianen DFS für Placebo+FLOT von 30 Monaten wurde erwartet, dass die zweite Interimsanalyse etwa 41 Monate nach der Randomisierung der/des ersten Patient:in stattfinden würde. Das Signifikanzniveau hängt von der verfügbaren Informationsfraktion ab.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Das Gesamtüberleben wird nur getestet, wenn das EFS statistisch signifikant ist. Für die Interimsanalyse 2 wird für das Gesamtüberleben ein Alpha von 0,01% angenommen. Bei der finalen Analyse beträgt das Alpha 4,89%, wenn bei der Interimsanalyse 1 das pCR nicht statistisch signifikant ist oder 4,99%, wenn das pCR signifikant ist. Wenn das EFS bei der Interimsanalyse 2 statistisch signifikant ist, jedoch nicht das Gesamtüberleben, wird die finale Analyse für das Gesamtüberleben entweder bei etwa 461 EFS-Ereignissen oder etwa 3 Jahren Nachbeobachtung ab der Randomisierung des/der letzten Patienten/-in durchgeführt, je nachdem, was zuerst eintritt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgte über ein IRT/RTSM.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine eindeutige Randomisierungsnummer wurde über das IRT/RTSM zugewiesen. Die Randomisierung der Patient:innen in die Studienarme erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1 stratifiziert nach: • Geografischer Region (Asien vs. Nicht-Asien) • Klinischem Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ) • PD-L1-Status (TAP ≥1 % vs. TAP <1 %) Für jedes Stratum wurde eine Randomisierungsliste erstellt. Es wurde eine Blockrandomisierung verwendet und alle Zentren verwendeten dieselbe Liste, um Ungleichgewichte bei der Anzahl der Patient:innen zu minimieren, die den einzelnen Behandlungsgruppen zugewiesen wurden.
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	Die tatsächliche Behandlung der Patienten wird zentral durch das Randomisierungsschema im IRT/RTSM festgelegt. Das Randomisierungsschema wird von einer Computersoftware erstellt, die ein Standardverfahren zur Generierung von Randomisierungsnummern enthält. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
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?	Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zu den Behandlungsarmen erfolgte mithilfe eines IRT/RTSM. Die Aufnahme der Patient:innen in die Studie erfolgte durch den/die Prüfarzt/-ärztin.

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?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen wurden in beiden Behandlungsarmen i. v. als Infusion und an denselben Tagen in den Behandlungszyklen verabreicht. Die Durvalumab- und Placebolösung zur Herstellung der Infusionsflüssigkeit befand sich jeweils in Röhrchen. Die Lösungen sahen optisch gleich aus.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen** Full Analysis Set (FAS)/Intention To Treat (ITT) Das FAS umfasst alle randomisierten Patient:innen, wobei die Behandlungsarme entsprechend der Randomisierung zugewiesen werden, unabhängig davon, welche Behandlung tatsächlich erhalten wurde. Patient:innen, die randomisiert wurden, aber anschließend keine Behandlung erhalten haben, werden ebenfalls in das FAS aufgenommen und gemäß dem Behandlungsarm analysiert, in den sie randomisiert wurden. Die Analyse der Daten unter Verwendung des FAS folgt somit dem ITT-Prinzip. Die FAS-Population wird für die Zusammenfassungen der demografischen Daten sowie für alle Wirksamkeitsanalysen verwendet, mit Ausnahme der Endpunkte zum DFS. R0-Resektionsanalyseset Das R0-Resektionsanalyseset umfasst alle Patient:innen des FAS, die eine chirurgische Resektion hatten, die gemäß lokaler pathologischer Beurteilung als R0-Resektion (randnegative Resektion) definiert wurde. Das Analyseset beschränkt sich auf Patient:innen, die eine chirurgische R0-Resektion gemäß lokaler pathologischer Beurteilung hatten und keine Hinweise auf Krankheit aufweisen, d. h., es wurden keine Ziel- oder Nicht-Ziel-Läsionen im adjuvanten Baseline-Scan nach der Operation (vor Beginn der adjuvanten Behandlung) gemäß RECIST 1.1 durch die/den Prüfärztin/Prüfarzt identifiziert. Das R0-Resektionsanalyseset wird für die Auswertung der Endpunkte zum DFS verwendet. PRO-Analyseset Die PRO-Analyseset umfasst alle Patient:innen des FAS mit Ausnahme von: a) Patient:innen, bei denen der Grund für das Nichtausfüllen des Fragebogens lautet: „Relevante Sprachversion nicht verfügbar“.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b) Patient:innen, bei denen der Grund für das Nichtausfüllen des Fragebogens lautet: „Analphabetismus“ oder „Kann das Gerät aufgrund physischer Einschränkungen nicht nutzen“. Die PRO-Analyseset wird für alle PRO-Analysen verwendet. Safety-Analyseset (SAS) Das SAS umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten haben. Patient:innen werden gemäß der tatsächlichen Behandlung ausgewertet. Ein:e Patient:in, der/die einmal oder mehrfach ein aktives Prüfpräparat erhalten hat, wird als „aktiv“ klassifiziert und der Behandlungsgruppe für das aktive Prüfpräparat zugeordnet. Das SAS wird für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte verwendet. Durvalumab-Pharmakokinetik (PK)-Analyseset Das Durvalumab-PK-Analyseset umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis Durvalumab gemäß Protokoll erhalten haben und bei denen mindestens eine auswertbare PK-Konzentration nach Baseline vorliegt. Dieses Analyseset wird für die Auswertung der Durvalumab-PK-Daten verwendet. Docetaxel-PK-Analyseset Plasma-Proben werden von 10 Patient:innen aus ausgewählten Studienzentren entnommen, um die Konzentration von Docetaxel zu bestimmen. Das Docetaxel-PK-Analyseset umfasst alle von diesen 10 Patient:innen, bei denen mindestens eine auswertbare PK-Konzentration vorliegt. Diese Analysepopulation wird für die Auswertung der Docetaxel-PK-Daten verwendet. ADA-Analyseset Das Durvalumab-ADA-Analyseset umfasst alle Patient:innen des SAS mit vorliegendem Baseline-Wert für Durvalumab-ADA sowie mindestens einem ADA-Wert nach Baseline. Dieses Analyseset wird für die Auswertung der ADA-Daten verwendet. **Analyse des primären Endpunkts** • EFS gemäß RECIST 1.1 erhoben durch ein BICR und/oder lokale pathologische Untersuchung: HR und KI geschätzt anhand eines Cox Proportional Hazard Modells, stratifizierter Log-Rank-Test, KM-Kurven. **Analyse der sekundären, patientenberichteten und Sicherheitsendpunkte** • OS: HR und KI geschätzt anhand eines Cox Proportional Hazard Modells, stratifizierter Log-Rank-Test, KM-Kurven • pCR-Rate: OR, KI und p-Wert geschätzt anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test • Operationsrate und R0-Resektionsrate: OR, KI und p-Wert geschätzt anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• DFS, DSS, MFS: HR und KI geschätzt anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells, stratifizierter Log-Rank-Test, KM-Kurven • EFS, OS, DFS, DSS und MFS bis 12, 18, 24, 30 und 36 Monate: HR und KI basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen nach dem Ansatz von Klein et al. 2007 (66) • Patientenberichtete Endpunkte o EORTC QLQ-C30 und QLQ-STO22+IL-38: Rücklaufquoten, Auswertung pro Visite, Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM und Zeit bis zur bestätigten klinischen Verschlechterung mittels stratifiziertem Log-Rank-Test, Kaplan-Meier-Schätzung und KM-Kurven o PGIS, PGIC, PGITT: zusammenfassende deskriptive Darstellung o EQ-5D-5L: deskriptive Statistiken pro Visite Änderung zur Baseline für die EQ-5D VAS und den EQ-5D Indexscore • Sicherheit: zusammenfassende deskriptive Darstellung
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das EFS sollten folgende Subgruppenanalysen anhand des FAS durchgeführt werden (aber nicht darauf beschränkt): • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Alter bei Randomisierung (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Region (Asien vs. Nicht-Asien) • Klinischer Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ) • PD-L1-Status (TAP ≥1 % vs. TAP <1 %) • Tumorlokalisation (Magen vs. GEJ)[32] • ECOG PS (0 vs. 1) Andere Baseline-Variablen können bewertet werden, wenn dies klinisch gerechtfertigt ist oder ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wird. Für jede Subgruppe werden HR und KI mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet, wobei die Behandlung die einzige Kovariate ist. Falls für eine Subgruppe zu wenige Ereignisse vorliegen (weniger als 20 Ereignisse über beide Behandlungsarme hinweg), wird keine formale Analyse dieser Subgruppe durchgeführt. In diesem Fall werden nur deskriptive Zusammenfassungen bereitgestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

[32] Die Bezeichnung GEJ entspricht der präspezifizierten Subgruppenbezeichnung. Die Studie MATTERHORN umfasst ausschließlich Patient:innen mit Adenokarzinom des GEJ (AEG).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	**Datenschnitt: 01.09.2025 (Finale Analyse)** Durvalumab+FLOT a) n = 474 b) Neoadjuvante Behandlung erhalten: n = 474 Studienbegleitende Operation: n = 431 Adjuvante Behandlung erhalten: n = 364 c) n = 474 Placebo+FLOT a) n = 474 b) Neoadjuvante Behandlung erhalten: n = 470 Studienbegleitende Operation: n = 428 Adjuvante Behandlung erhalten: n = 352 c) n = 474
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des/der ersten Patienten/-in: 17.11.2020 Aufnahme des/der letzten Patienten/-in: 28.09.2022 Primärer Studienabschluss: 20.12.2024 Dauer der Nachbeobachtung (Survival Follow-up): erwartetes Studienende 27.09.2027
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie MATTERHORN ist laufend.

a: nach CONSORT 2010.
b: Das vorliegende AWG umfasst Adenokarzinome des Magens und Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs. Die Abkürzung GEJ bezeichnet den gastroösophagealen Übergang und wird verwendet, sofern die Lokalisation gemeint ist oder Karzinome aller histologischen Subtypen zusammengefasst werden. Wenn es um ein Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs im Sinne der durch das AWG definierten Entität geht, wird die Abkürzung AEG verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

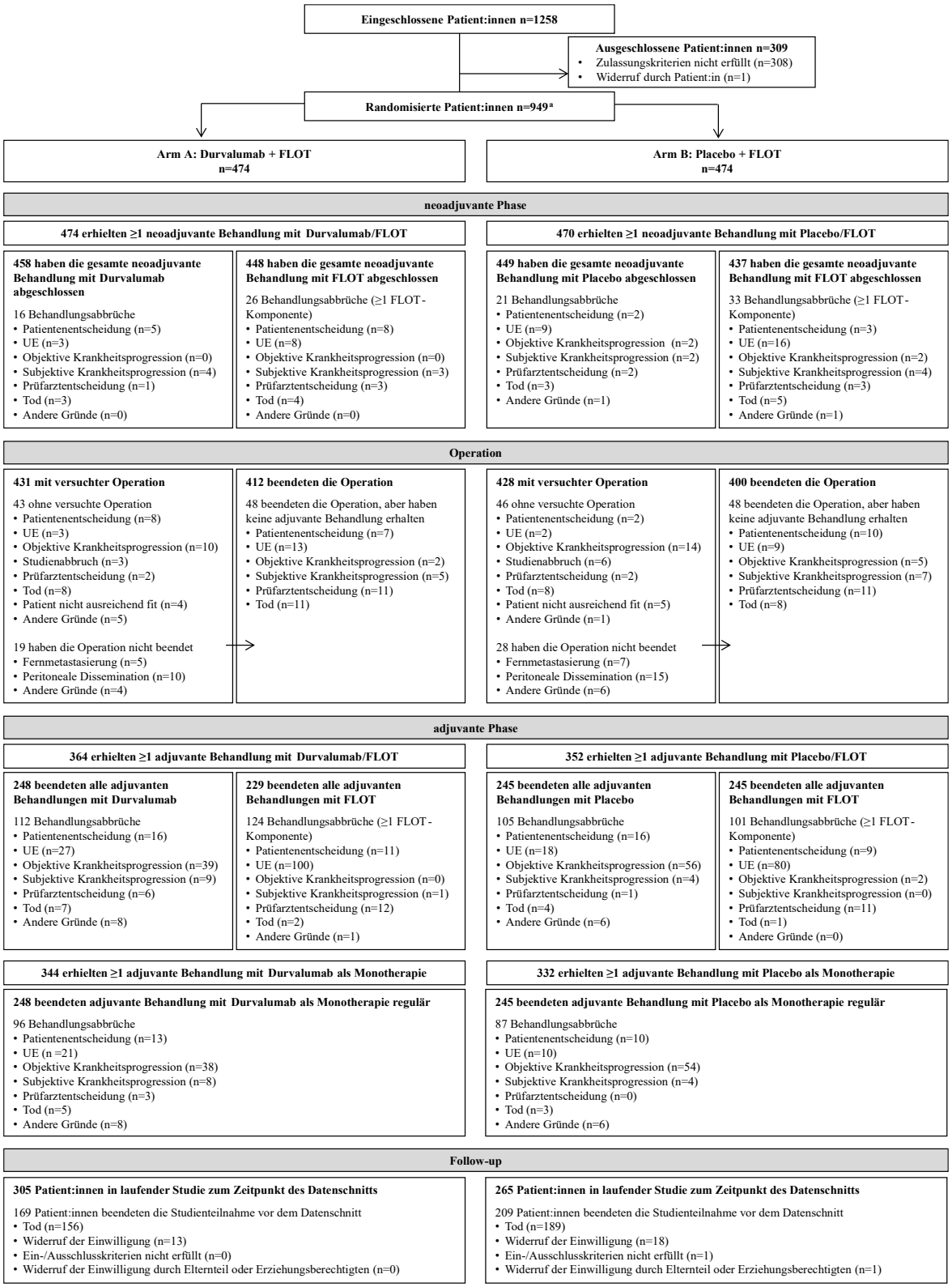


Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie MATTERHORN (Datenschnitt vom 01.09.2025)

a: Ein:e Patient:in wurde versehentlich zweimal unter zwei verschiedenen E-Codes randomisiert, aber nur unter einem E-Code, erhielt der/die Patient:in anschließend die Studienbehandlung (vom Studienzentrum bestätigt).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1, 26)

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel 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 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MATTERHORN

Studie: MATTERHORN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinisches Studienprotokoll	CSP
Statistischer Analyseplan	SAP
Klinischer Studienbericht	CSR

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:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Quellen: CSP, SAP, CSR

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte nach Randomisierungssequenz im Zuteilungsverhältnis 1:1 (Durvalumab+FLOT:Placebo+FLOT) mithilfe eines IRT/RTSM. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region, klinischem Lymphknotenstatus und PD-L1-Status (alles basierend auf IRT/RTSM).

Eine Verblindung der Patient:innen und der behandelnden Personen war gegeben. Der Sponsor blieb während der Durchführung der Studie verblindet.

Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Da für die Studie MATTERHORN keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: EFS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Die Erhebung des Endpunkts EFS erfolgte doppelt verblindet und per BICR und/oder lokaler pathologischer Untersuchung. Die Analyse des EFS wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts EFS waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Rezidive (DFS und Rezidivraten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Quellen: CSP, SAP, CSR

Die Erhebung des Endpunkts Rezidive erfolgte doppelt verblindet und objektiv gemäß RECIST 1.1. Das DFS (Ereigniszeitanalyse) war präspezifiziert, während die Rezidivraten (binäre Analyse) post hoc definiert wurden. Die Analyse erfolgte für Patient:innen im FAS, die eine R0-Resektion hatten (R0-Resektionsanalyseset). Die Erhebung des Endpunkts Rezidive (DFS und Rezidivraten) startet in onkologischen Studien zu dem Zeitpunkt, wenn die Patient:innen krankheitsfrei sind. In der Studie MATTERHORN wurden das DFS und die Rezidivraten somit adäquat beginnend nach erfolgter neoadjuvanter Behandlung und anschließender R0-Resektion erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts DFS (Ereigniszeitanalyse), aus dem auch die binäre Analyse Rezidivraten abgeleitet wurde, waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: EORTC QLQ-STO22

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-STO22 erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-STO22 waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: EORTC QLQ-IL38

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-IL38 erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-IL38 waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Die Erhebung des Endpunkts EQ-5D VAS erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts EQ-5D VAS waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: PGIS und PGIC

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Die Erhebung der Endpunkte PGIS und PGIC erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse wurde basierend auf der Gesamtpopulation (FAS) durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Endpunkte PGIS und PGIC waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: PGITT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Die Erhebung des Endpunkts PGITT erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse erfolgte für alle randomisierten Patient:innen gemäß ihrer eingenommenen Studienmedikation (SAS). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Endpunkts PGITT waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Bei der Studie MATTERHORN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Quellen: CSP, SAP, CSR

Die Erhebung der Endpunkte zur Sicherheit erfolgte doppelt verblindet. Die Analysen der Endpunkte zur Sicherheit wurden basierend auf dem SAS durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Endpunkte zur Sicherheit waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel 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 (das heißt 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 (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. 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, zum Beispiel. 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.*
- *Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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 zur 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

zum Beispiel
- *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 (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunkts, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *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 (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen 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 (unter anderem 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

Zum Beispiel
- *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 in der Regel 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:

Anhang 4-G: Liste der separaten Anhänge

Ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3 – Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien:

- Anhang 4-G: Daten zur Studie MATTERHORN