Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 O

Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 21.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 13
Abkürzungsverzeichnis ... 17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 21
4.2 Methodik ... 28
4.2.1 Fragestellung ... 28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 30
4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 30
4.2.2.2 Kriterien für den Einschluss von Vergleichs-Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator ... 32
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 41
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 64
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 64
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 68

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 69
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 69
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 73
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 76
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 77
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 77
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 77
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 77
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 78
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 78
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 80
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 80
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 81
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 81
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 81
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 82
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 82
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 83
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 83
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 84
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 84
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 84
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 85
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 87
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 88
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
4.3.2.3.1.6 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 90
4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 99
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 100
4.3.2.3.3.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben ... 101
4.3.2.3.3.2 Endpunkt Morbidität – Therapieansprechen ... 112
4.3.2.3.3.3 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS 115
4.3.2.3.3.4 Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 ... 121
4.3.2.3.3.5 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 . 138
4.3.2.3.3.6 Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse ... 148
4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 152
4.3.2.3.3.8 Indirekte Vergleiche auf Basis weiterer Untersuchungen ... 210
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 256
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 257
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 257

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 258
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 261
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 262
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 262
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 262
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 263
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 263
4.6 Referenzliste ... 265
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 272
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 284
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 294
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 295
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 327
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 388
Anhang 4-G : Weitere Analysen ... 431

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens 22
Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens 23
Tabelle 4-3: Zusammenfassung: Einschlusskriterien für Studien für indirekte Vergleiche 24
Tabelle 4-4: Zusammenfassung: Ausschlusskriterien für Studien für indirekte Vergleiche 24
Tabelle 4-5: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-6EP 25
Tabelle 4-6: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens 30
Tabelle 4-7: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens 31
Tabelle 4-8: Einschlusskriterien für Studien für indirekte Vergleiche 33
Tabelle 4-9: Ausschlusskriterien für Studien für indirekte Vergleiche 33
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 72
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 75

Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> ... 75
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 78
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 78
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 78
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 79
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 79
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 82
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 82
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 82
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 83
Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 88
Tabelle 4-38: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
Tabelle 4-42: Patientenfluss – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94
Tabelle 4-43: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
Tabelle 4-44: Folgetherapien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98

Tabelle 4-45: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 100
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen..... 101
Tabelle 4-48 Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – Weitere Untersuchungen..... 102
Tabelle 4-49: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität – Progressionsfreies Überleben (PFS) – Weitere Untersuchungen..... 106
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Therapieansprechen – weitere Untersuchungen 112
Tabelle 4-51: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Therapieansprechen – Weitere Untersuchungen..... 113
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D -VAS – weitere Untersuchungen..... 115
Tabelle 4-53: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in Studie CA209-142 116
Tabelle 4-54: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – EQ-5D – Weitere Untersuchungen .. 118
Tabelle 4-55: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen..... 121
Tabelle 4-56: Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in Studie CA209-142..... 123
Tabelle 4-57: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Weitere Untersuchungen 126
Tabelle 4-58: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen..... 138
Tabelle 4-59: Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Weitere Untersuchungen..... 140
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen..... 148
Tabelle 4-61: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen 150
Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... 152
Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Ermüdung – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161

Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Atemnot – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Diarrhö – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 207

Tabelle 4-81: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211

Tabelle 4-82: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211

Tabelle 4-83: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit der zVT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214

Tabelle 4-84: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215

Tabelle 4-85: Studienpool – Weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216

Tabelle 4-86: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217

Tabelle 4-87: Charakterisierung der Interventionen – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP) 220

Tabelle 4-88: Charakterisierung der Studienpopulationen – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP) 220

Tabelle 4-89: Patientenfluss – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP) 223

Tabelle 4-90: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP) 224

Tabelle 4-91: Vor- und Folgetherapien – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP) 224

Tabelle 4-92: Therapie zum Studienbeginn – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP) 228

Tabelle 4-93: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 231

Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für indirekte Vergleiche auf Basis weiterer Untersuchungen (CA209-6EP) 232

Tabelle 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden (CA209-6EP) 233

Tabelle 4-96: Operationalisierung von Mortalität – indirekter Vergleich (CA209-6EP) 233

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – Indirekte Vergleiche (CA209-6EP) 235

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Ergebnisse der Einzelstudien für den indirekten Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP) 236

Tabelle 4-99: Status der zensierten Patienten – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP) 237
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) mittels IPTW – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP) 237
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP) 240
Tabelle 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen herangezogen wurden 249
Tabelle 4-103: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse 249
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253
Tabelle 4-106: Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen 256
Tabelle 4-107: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen CA209-6EP 259
Tabelle 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 261
Tabelle 4-109 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE – RCT 273
Tabelle 4-110 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – RCT 274
Tabelle 4-111 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane Library – RCT 275
Tabelle 4-112 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE – Weitere Untersuchungen 277
Tabelle 4-113 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – Weitere Untersuchungen 278
Tabelle 4-114 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Weitere Untersuchungen 279
Tabelle 4-115 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen in EMBASE 280
Tabelle 4-116 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen in MEDLINE 281
Tabelle 4-117 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen in der Cochrane Library 282
Tabelle 4-118 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – RCT 284

Tabelle 4-119 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU-CTR – RCT 285
Tabelle 4-120 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister ICTRP – RCT ... 285
Tabelle 4-121 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister EMA Clinical Data – RCT ... 286
Tabelle 4-122 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister AMIce – RCT ... 287
Tabelle 4-123 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – Weitere Untersuchungen ... 288
Tabelle 4-124 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU-CTR – Weitere Untersuchungen ... 288
Tabelle 4-125 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister ICTRP – Weitere Untersuchungen ... 288
Tabelle 4-126 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister EMA Clinical Data – Weitere Untersuchungen ... 289
Tabelle 4-127 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister AMice – Weitere Untersuchungen ... 290
Tabelle 4-128 (Anhang): Suchstrategie der Recherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen im Studienregister clinicaltrials.gov ... 291
Tabelle 4-129 (Anhang): Suchstrategie der Recherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen im Studienregister EU-CTR ... 291
Tabelle 4-130 (Anhang): Suchstrategie der Recherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen im Studienregister ICTRP ... 291
Tabelle 4-131 (Anhang): Suchstrategie der Recherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen im Studienregister EMA Clinical Data ... 292
Tabelle 4-132 (Anhang): Suchstrategie der Recherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen im Studienregister AMIce ... 292
Tabelle 4-133 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ClinicalTrials.gov ... 295
Tabelle 4-134 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EU-CTR ... 296
Tabelle 4-135 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ICTRP ... 297
Tabelle 4-136 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ClinicalTrials.gov ... 298
Tabelle 4-137 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EU-CTR ... 300
Tabelle 4-138 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ICTRP ... 301
Tabelle 4-139 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen für einen indirekten Vergleich – ClinicalTrials.gov ... 302
Tabelle 4-140 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche weiteren Untersuchungen für einen indirekten Vergleich – EU-CTR ... 317

Tabelle 4-141 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen für einen indirekten Vergleich – ICTRP 322
Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-142 328
Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-6EP 344
Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ML18147 355
Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECOG E3200 362
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CRYSTAL 369
Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RAISE 376
Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-142 389
Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für CA209-6EP 405
Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ML18147 409
Tabelle 4-151 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RAISE 413
Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ECOG E3200 417
Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CRYSTAL 421
Tabelle 4-154 (Anhang): Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – UESI auf Ebene der SOC und PT – Weitere Untersuchungen 431
Tabelle 4-155 (Anhang): Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE auf Ebene der SOC und PT – Weitere Untersuchungen 436
Tabelle 4-156 (Anhang): Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT – Weitere Untersuchungen 453
Tabelle 4-157 (Anhang): Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – Schwerwiegende UE auf Ebene der SOC und PT – Weitere Untersuchungen 458
Tabelle 4-158 (Anhang): Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – UE, die zu Therapieabbrüchen führten, auf Ebene der SOC und PT – Weitere Untersuchungen 463
Tabelle 4-159 (Anhang): Häufig verwendete Confounder für die Adjustierung indirekter Vergleiche bei mKRK 466
Tabelle 4-160 (Anhang): PICOS-Schema Confounder-Recherche 470
Tabelle 4-161 (Anhang): Ein- und Ausschlusskriterien Confounder-Recherche 471
Tabelle 4-162 (Anhang): Übersicht der in der Confounder-Recherche eingeschlossenen Artikel, Conference Abstracts und Reviews 476
Tabelle 4-163 (Anhang): Verwendete Confounder zur Adjustierung von indirekten Vergleichen in selektierten Publikationen 478
Tabelle 4-164 (Anhang): Für die Berechnung der indirekten Vergleiche herangezogene Studien 482

Tabelle 4-165 (Anhang): Liste der in den Studien verwendeten Confounder 484
Tabelle 4-166 (Anhang): Cluster / Confounder 488
Tabelle 4-167 (Anhang): Suchstrategie Confounder-Recherche EMBASE 493
Tabelle 4-168 (Anhang): Suchstrategie Confounder-Recherche MEDLINE 494
Tabelle 4-169 (Anhang): Suchstrategie Confounder-Recherche Cochrane Library 495
Tabelle 4-170 (Anhang): Übersicht der ausgeführten Handsuchen für die Confounder-Recherche 497
Tabelle 4-171 (Anhang): Gründe für den Ausschluss von Volltexten bei der Confounder-Recherche 501
Tabelle 4-172 (Anhang): Kovariaten-Balance – Ergebnisse für die IPTW-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 505
Tabelle 4-173 (Anhang): Weitere Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) per multivariatem Regressionsmodell – Indirekter Vergleich der Studie CA209-6EP 509
Tabelle 4-174 (Anhang): Weitere Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) mittels Propensity-Score-Matching – Indirekter Vergleich der Studie CA209-6EP 511
Tabelle 4-175 (Anhang): Kovariaten-Balance – Ergebnisse für die Propensity-Score-Matching-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 514
Tabelle 4-176 (Anhang): Weitere Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) (IPTW Complete Cases-Analyse) – Indirekter Vergleich der Studie CA209-6EP 518
Tabelle 4-177 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – Ergebnisse für die IPTW Complete Cases-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 520
Tabelle 4-178 (Anhang): Patientenfluss – Ergebnisse für die IPTW Complete Cases-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 522
Tabelle 4-179 (Anhang): Behandlungs- und Beobachtungsdauer – Ergebnisse für die IPTW Complete Cases-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 523
Tabelle 4-180 (Anhang): Vor- und Folgetherapien – Ergebnisse für die IPTW Complete Cases-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 523
Tabelle 4-181 (Anhang): Therapie zu Studienbeginn – Ergebnisse für die IPTW Complete Cases-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 526
Tabelle 4-182 (Anhang): Status der zensierten Patienten – Ergebnisse für die IPTW Complete Cases-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 527
Tabelle 4-183 (Anhang): Kovariaten-Balance – Ergebnisse für die IPTW Complete Cases-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 528

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben in Studie CA209-142 – Gesamtpopulation..... 104

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben in Studie CA209-142 – Sensitivitätsanalyse 105

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für das PFS gemäß Prüfarzt in Studie CA209-142 – Gesamtpopulation..... 108

Abbildung 4-6 Kaplan-Meier-Plot für das PFS gemäß BICR in Studie CA209-142 – Gesamtpopulation..... 109

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für das PFS gemäß Prüfarzt in Studie CA209-142 – Sensitivitätsanalyse 110

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für das PFS gemäß BICR in Studie CA209-142 – Sensitivitätsanalyse 111

Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die VAS des EQ-5D aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation . 119

Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die VAS des EQ-5D aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation – Follow-Up 120

Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die VAS des EQ-5D aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)..... 120

Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die VAS des EQ-5D aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt) – Follow-Up 121

Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Ermüdung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation 129

Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Ermüdung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)..... 129

Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation..... 130

Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt) 130

Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation 131

Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt) 131

Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation 132

Abbildung 4-20: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt) 132

Abbildung 4-21: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation 133

Abbildung 4-22: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt) 133

Abbildung 4-23: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation 134

Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt) 134

Abbildung 4-25: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation 135

Abbildung 4-26: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt) 135

Abbildung 4-27: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation 136

Abbildung 4-28: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt) 136

Abbildung 4-29: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation 137

Abbildung 4-30: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt) 137

Abbildung 4-31: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation 142

Abbildung 4-32: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)..... 142

Abbildung 4-33: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation 143

Abbildung 4-34: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt) 143

Abbildung 4-35: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation 144

Abbildung 4-36: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)..... 144

Abbildung 4-37: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation 145

Abbildung 4-38: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt) 145

Abbildung 4-39: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation 146

Abbildung 4-40: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalysen (MSI-Status zentral bestätigt) 146

Abbildung 4-41: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation 147

Abbildung 4-42: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)..... 147

Abbildung 4-43: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 213

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (IPTW) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 241

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (naiver Vergleich) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 242

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (IPTW) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP – Sensitivitätsanalyse: Keine Zensierung zum Start der IO-Therapie. 243
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (naiver Vergleich) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP – Sensitivitätsanalyse: Keine Zensierung zum Start der IO-Therapie 244
Abbildung 4-48: Forest-Plot des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben (OS) im indirekten Vergleich CA209-6EP 245
Abbildung 4-49 (Anhang): Flow-Chart für die Studie CA209-142 343
Abbildung 4-50 (Anhang): Flow-Chart der Studie CA209-6EP 354
Abbildung 4-51 (Anhang): Flow-Chart für Studie ML18147 361
Abbildung 4-52 (Anhang): Flow-Chart für die Studie ECOG E3200 368
Abbildung 4-53 (Anhang): Flow-Chart für die Studie CRYSTAL 375
Abbildung 4-54 (Anhang): Flow-Chart der Studie RAISE 387
Abbildung 4-55 (Anhang): Flussdiagramm zur Confounder-Literaturrecherche 474
Abbildung 4-56 (Anhang): Kovariaten-Balance-Plot (IPTW-Analyse) für den indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 507
Abbildung 4-57 (Anhang): Propensity-Score-Plot (IPTW-Analyse) für den indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 508
Abbildung 4-58 (Anhang): Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (Multivariates Regressionsmodell) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP (Ergebnisse der Einzelstudien) 510
Abbildung 4-59 (Anhang): Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (Propensity-Score-Matching) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP (Ergebnisse der Einzelstudien) 512
Abbildung 4-60 (Anhang): Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (Propensity-Score-Matching) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP (Ergebnisse der Einzelstudien) – Sensitivitätsanalyse: Keine Zensierung zum Start der IO-Therapie 513
Abbildung 4-61 (Anhang): Kovariaten-Balance-Plot (Propensity-Score-Matching) für den indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 516
Abbildung 4-62 (Anhang): Propensity-Score-Plot (Propensity-Score-Matching) für den indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 517
Abbildung 4-63 (Anhang): Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (IPTW Complete Cases-Analyse) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP (Ergebnisse der Einzelstudien) 519
Abbildung 4-64 (Anhang): Kovariaten-Balance-Plot (IPTW Complete Cases-Analyse) für den indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 530
Abbildung 4-65 (Anhang): Propensity-Score-Plot (IPTW Complete Cases-Analyse) für den indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP 531

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
BICR	*Blinded independent central review*
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BOR	*Best overall response*
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CR	*Complete response*
CSP	Klinisches Studienprotokoll
CSR	Klinischer Studienbericht
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DCR	*Disease control rate*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DOR	*Duration of response*
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	*European Medicines Agency*
EORTC	*European Organization for Research and Treatment of Cancer*
EORTC QLQ-C30	
EQ-5D VAS	*European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions* Visueller Analogskalenwert
FOLFIRI	5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan
FOLFOX	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin
FOLFOXIRI	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunohistochemie
imUE	Immunvermittelte UE
IO-Therapie	Immunonkologische Therapie
IPTW	*Inverse Probability of Treatment Weighting*
Iri	Irinotecan
ITT	*Intention to treat*

i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektalkarzinom
LPLV	*Last Patient Last Visit*
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	*Minimal important difference*
Min	Minimum
mKRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
MMRM	*Mixed effect Model Repeat Measurement*
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSI-L	niedrige Mikrosatelliteninstabilität
MSI-S	Mikrosatelliteninstabilität
MTC	Mixed Treatment Comparison
N.A.	Nicht anwendbar
NBB	Nicht näher bestimmt
NCI	*National Cancer Institute*
NGS	*Next generation sequencing*
N.M.E.	*Not meaningful estimate*
NR	Nicht erreicht
ORR	*Objective response rate*
OS	Gesamtüberleben
Oxa	Oxaliplatin
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PD	*Progressive disease*
PFS	Progressionsfreies Überleben
PiT	Patientenindividuelle Therapie
PR	*Partial response*
PS	Propensity-Score
PT	*Preferred Terms* nach MedDRA
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil

RCT	*Randomized Controlled Trial*
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	*Stable disease*
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	*System Organ Class* nach MedDRA
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
UTD	*Unable to determine*
VAS	*Visual analogue scale*
WHO	*World Health Organization*
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die zentrale Fragestellung der vorliegenden frühen Nutzenbewertung ist, welchen Zusatznutzen die Intervention mittels Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mKRK) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aufweist. Dabei handelt es sich um eine schwerwiegend erkrankte und zum Teil durch die Vorbehandlungen schon stark vorbelastete Patientenpopulation ohne Perspektive auf Heilung. Die bisherigen Therapieoptionen sind mit einer unzureichenden Wirksamkeit und Sicherheit verbunden. Der therapeutische Bedarf ist dementsprechend sehr hoch.

Die zVT für das Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde vom G-BA am 31. August 2020 im Rahmen eines Beratungsgespräches wie folgt definiert [1]:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist eine **patientenindividuelle Therapie** in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Bevacizumab induzierten Toxizität unter Berücksichtigung von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS Wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil

BMS folgt dieser zVT.

Datenquellen

Für die Nutzenbewertung wurden sowohl Studienergebnisse der pivotalen Studie CA209-142, eine multizentrische, offene Kohortenstudie, als auch ein adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator aus der Studie CA209-6EP, eine nicht-randomisierte Kohortenstudie, herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der oben dargelegten Fragestellung geeignet sind. Als geeignet gelten Studien, die alle Ein- und keines der Ausschlusskriterien erfüllen. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Endpunkte sowie den Publikationstyp und sind in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens

Nr.	Kriterium	Definition
E1	Patientenpopulation	Erwachsene mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie (gemäß den Angaben der Fachinformation [2])
E2	Intervention	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß der Fachinformationen [2, 3] bzw. der zulassungsbegründenden Studie
E3	Vergleichstherapie	a) **Suche nach RCT:** Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der durch den G-BA definierten Wirkstoffliste (siehe Begründung unten). Die zVT muss in den jeweils für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformationen verabreicht werden [4-14]. b) **Suche nach weiteren Untersuchungen:** Es wird keine Einschränkung bzgl. der Vergleichstherapie vorgenommen. Auch nicht-kontrollierte Studien werden berücksichtigt.
E4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt (d. h. entsprechend dem 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA u. a. die Verlängerung der Lebensdauer (Mortalität), die Verbesserung des Gesundheitszustandes (Morbidität), die Verringerung von Nebenwirkungen (Sicherheit) und die Verbesserung der Lebensqualität)
E5	Publikationstyp	Publikationen mit ausführlicher Darstellung der Studienergebnisse (d. h. Studienberichte, Volltextpublikationen mit primären Studienergebnissen oder Ergebnisbericht in Studienregistern)

Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens

Nr.	Kriterium	Definition
A1	Patientenpopulation	Patientenpopulation nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt)
A2	Intervention	Intervention nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)
A3	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie nicht wie definiert (E3 nicht erfüllt)
A4	Endpunkte	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (E4 nicht erfüllt)
A5	Publikationstyp	Keine Ergebnisse verfügbar, Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, keine Primärpublikation (E5 nicht erfüllt)

Da durch die systematische Recherche keine direkt-vergleichende Evidenz gegenüber der vom G-BA definierten zVT identifiziert wurde, wurde die Option eines indirekten Vergleichs geprüft.

Zur Identifizierung geeigneter Studien mit der Vergleichstherapie für die Erstellung eines adjustierten indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator wurde daher eine systematische Literaturrecherche auf Basis der in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Als geeignet gelten Studien, die alle Ein- und keines der Ausschlusskriterien erfüllen. Eine Einschränkung des Studientyps erfolgte nicht, um jegliche relevante Evidenz identifizieren zu können.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung: Einschlusskriterien für Studien für indirekte Vergleiche

Nr.	Kriterium	Definition
E1	Patientenpopulation	Erwachsene mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie (Entspricht den Angaben aus der Fachinformation [2])
E2	Intervention	Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der durch den G-BA definierten Wirkstoffliste. Die zVT muss in den jeweils für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformationen verabreicht werden.
E3	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt (d. h. entsprechend dem 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA u. a. die Verlängerung der Lebensdauer (Mortalität), die Verbesserung des Gesundheitszustandes (Morbidität), die Verringerung von Nebenwirkungen (Sicherheit) und die Verbesserung der Lebensqualität)
E4	Publikationstyp	Publikationen mit ausführlicher Darstellung der Studienergebnisse (d. h. Studienberichte, Volltextpublikationen mit primären Studienergebnissen oder Ergebnisbericht in Studienregistern)

Tabelle 4-4: Zusammenfassung: Ausschlusskriterien für Studien für indirekte Vergleiche

Nr.	Kriterium	Definition
A1	Patientenpopulation	Patientenpopulation nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt)
A2	Intervention	Intervention nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)
A3	Endpunkte	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (E3 nicht erfüllt)
A4	Publikationstyp	Keine Ergebnisse verfügbar, Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, keine Primärpublikation (E4 nicht erfüllt)

Auch über diese systematische Recherche konnte keine geeignete Evidenz in Form einer interventionellen klinischen Studie für die Erstellung eines indirekten Vergleichs identifiziert werden, so dass BMS eine eigene Studie aufgesetzt hat, in der der Komparator aus der Flatiron Health-Datenbank extrahiert wurde und gegen die Daten aus der Studie CA209-142 verglichen wurde.

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

Im vorliegenden Dossier wird der patientenrelevante Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „patientenindividuelle Therapie“ bewertet.

Da im Rahmen der systematischen Recherche nach passenden klinischen Studien keine direkt-vergleichende Evidenz gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert werden konnte, wurde für die Ableitung eines Zusatznutzens in der Studie CA209-6EP ein adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator berechnet. Dieser beruht auf Daten aus der

pivotalen Studie CA209-142 (Kohorte 2) und der Flatiron Health-Datenbank, um eine patientenindividuelle Therapie abzubilden. Dieser indirekte Vergleich in der Studie CA209-6EP beschränkt sich auf den Endpunkt Gesamtmortalität, für den in beiden Kohorten objektiv und vollständig erhobene Daten vorliegen. Um die methodischen Komplexizitäten eines indirekten Vergleichs zu adressieren, wurden verschiedene statistische Modelle und Sensitivitätsanalysen angewendet, die eine robuste Bewertung der Ergebnisse gewährleisten.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurde anhand der *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Verzerrungsaspekte wurden endpunktübergreifend und -spezifisch bewertet. Die Bewertung folgte den Vorgaben der Dossiervorlage. Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente wurden überprüft und diskutiert. Metaanalysen wurden nicht durchgeführt.

Die Vergleichbarkeit der Studien (Studienpopulation, Operationalisierung der Endpunkte, etc.) wird in Abschnitt 4.3.2.3.3.8.2 beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der Wirkstoff Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird zur Behandlung von Erwachsenen mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie angewendet. Im Folgenden sind die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auf Endpunktebene basierend auf dem indirekten Vergleich in der Studie CA209-6EP zusammenfassend dargestellt (Tabelle 4-5):

Tabelle 4-5: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-6EP

Endpunkt	**Nivolumab + Ipilimumab vs. PiT[a]** **Effektschätzer [95 %-KI]** **p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Mortaliät		
Gesamtüberleben[b]	**HR = 0,36 [0,17; 0,80]** **p = 0,0120** Mediane Überlebenszeit (Monate): NR vs. 20,0	Zusatznutzen: **Erheblich** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
a: Eine PiT in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Bevacizumab induzierten Toxizität unter Berücksichtigung von FOLFIRI ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab, FOLFIRI ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS Wildtyp), FOLFOX ± Bevacizumab, CAPOX ± Bevacizumab, 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab, Capecitabin ± Bevacizumab, Irinotecan als Monotherapie, Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS Wildtyp), Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS Wildtyp) und Trifluridin/Tipiracil b: Gemäß IPTW CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; IPTW: *Inverse Probability of Treatment Weighting*; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht (*not reached*); OS: Gesamtüberleben; PiT: Patientenindividuelle Therapie		

Zur Ableitung eines Zusatznutzens werden die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs herangezogen, die in Tabelle 4-5 dargestellt sind. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM NutzenV wird in der Endpunktkategorie Mortalität wie folgt bewertet:

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Die Patienten im Anwendungsgebiet sind schwerst erkrankt und befinden sich in einem Behandlungssetting, das auf die Verlängerung des Überlebens ausgerichtet ist. Eine Heilung ist nicht zu erwarten. Verbesserungen im objektiv erhobenen Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber der zVT – unter Wahrung der Lebensqualität und bei guter Verträglichkeit – sind daher primäres Therapieziel.

Im indirekten Vergleich in der Studie CA209-6EP konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben unter Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur zVT statistisch signifikant verlängert wird (HR = 0,36 (95 %-KI: [0,17; 0,80], p = 0,0120)), das Sterberisiko also um 64 % abnimmt. Die statistisch signifikanten Vorteile der Hauptanalyse zum Gesamtüberleben werden durch mehrere Sensitivitätsanalysen gestützt. Der zu beobachtende Behandlungseffekt ist insbesondere beim nicht-adjustierten Vergleich als dramatisch einzuordnen. Alle adjustierten Vergleiche, in die alle Patienten der Studie CA209-6EP eingingen, zeigen robuste, statistisch signifikante Ergebnisse. Die Ergebnisse sind somit für die Nutzenbewertung verwertbar, da sie sich nicht alleine durch Verzerrung erklären lassen.

Die mediane Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit der zVT behandelt wurden, bei 20,0 Monaten. Für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde der Median – bei einer medianen potentiellen Verweildauer in der Studie von 50,9 Monaten – noch nicht erreicht.

Das Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Mortalität: Erheblich

Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine vergleichenden Daten vor.

Die patientenberichteten Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie CA209-142 über die Instrumente EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 erhoben. Dabei wurden über den Studienverlauf im Durchschnitt Verbesserungen und keine Verschlechterungen beobachtet.

In der Studie CA209-142 wurden für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, eine Kombination, die schon seit Jahren Anwendung findet, keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Die bekannten Nebenwirkungen können durch Ärzte gut adressiert werden. In einem deskriptiven Vergleich der unerwünschten Ereignisse der Studie CA209-142 und Studiendaten

zu den in der Studie CA209-6EP vier häufigsten Therapieoptionen der Flatiron Health-Real-World-Kohorte zeigen sich ähnliche Inzidenzen zu jeglichen und schweren UE sowie zu UE, die zum Abbruch der Therapie führen. SUE treten unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vermehrt auf. Für immunvermittelte UE existieren dabei etablierte Behandlungsalgorithmen. Die Verträglichkeit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist insgesamt vergleichbar mit der Verträglichkeit der zVT-Wirkstoffe, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt, ein höherer Schaden nicht vorhanden (Tabelle 4-105).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Ableitung des Zusatznutzens für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim dMMR oder MSI-H mKRK basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator. Dieser indirekte Vergleich in der Studie CA209-6EP zeichnet sich dabei durch eine methodische Robustheit und eine gute Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenkohorten aus. Die Effektstärke liegt beim naiven Vergleich im Bereich eines dramatischen Effekts, bei den adjustierten Vergleichen zeigen sich robuste, statistisch signifikante Effekte zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Nur bei den Sensitivitätsanalysen, die ein direktes 1:1-Matching der Patienten verwenden, sind die Konfidenzintervalle aufgrund der sehr kleinen Fallzahl sehr groß und die Effekte somit nicht mehr statistisch signifikant. Es ist somit trotz des adjustierten Vergleichs ohne Brückenkomparator hinreichend sicher davon auszugehen, dass es sich nicht um einen Zufallsbefund handelt. Dennoch ist bei diesem Studiendesign per se von einem hohen Verzerrungspotential und somit nur einer mäßigen Ergebnissicherheit auszugehen. Die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen auf Basis der Studie CA209-6EP ist als „Anhaltspunkt“ einzustufen.

Beim deskriptiven Vergleich zu den unerwünschten Ereignissen zeigen sich ähnliche Raten an UE wie bei der zVT.

Zusammenfassend ergibt sich somit für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie **ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren 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.

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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.

Die zentrale Fragestellung der vorliegenden frühen Nutzenbewertung ist, welchen Zusatznutzen die **Intervention** mittels Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mKRK) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aufweist. Dabei handelt es sich um eine schwerwiegend erkrankte und zum Teil durch die Vorbehandlungen schon stark vorbelastete **Patientenpopulation** ohne Perspektive auf Heilung. Die bisherigen Therapieoptionen sind mit einer unzureichenden Wirksamkeit und Sicherheit verbunden. Der therapeutische Bedarf ist dementsprechend sehr hoch.

Die **zweckmäßige Vergleichstherapie** für das maßgebliche Anwendungsgebiet wurde im Rahmen eines Beratungsgespräches am 31. August 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-170) wie folgt durch den G-BA festgelegt [1]:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Bevacizumab induzierten Toxizität unter Berücksichtigung von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS Wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil“

BMS folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens werden **patientenrelevante Endpunkte** der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit untersucht. Dazu gehören das „Gesamtüberleben“, Ergebnisse aus den Erhebungsinstrumenten EQ5D-VAS und EORTC QLQ-C30, sowie „Unerwünschte Ereignisse“, „Schwere Unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen“ und „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“.

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die **bestverfügbare Evidenz** herangezogen. Dazu wird die systematische Suche nach Evidenz nicht nur auf RCTs beschränkt, sondern auch auf weitere Untersuchungen ausgeweitet. Maßgeblich ist zudem die zulassungsbegründende Studie CA209-142 und ein adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator aus der Studie CA209-6EP.

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 (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es werden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der oben dargelegten Fragestellung geeignet sind. Als geeignet gelten Studien, die alle Ein- und keines der Ausschlusskriterien erfüllen. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Endpunkte sowie den Publikationstyp und sind in Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-6: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens

Nr.	Kriterium	Definition
E1	Patientenpopulation	Erwachsene mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie (gemäß den Angaben der Fachinformation [2])
E2	Intervention	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß der Fachinformationen [2, 3] bzw. der zulassungsbegründenden Studie
E3	Vergleichstherapie	c) **Suche nach RCT:** Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der durch den G-BA definierten Wirkstoffliste (siehe Begründung unten). Die zVT muss in den jeweils für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformationen verabreicht werden [4-14]. d) **Suche nach weiteren Untersuchungen:** Es wird keine Einschränkung bzgl. der Vergleichstherapie vorgenommen. Auch nicht-kontrollierte Studien werden berücksichtigt.
E4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt (d. h. entsprechend dem 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA u. a. die Verlängerung der Lebensdauer (Mortalität), die Verbesserung des Gesundheitszustandes (Morbidität), die Verringerung von Nebenwirkungen (Sicherheit) und die Verbesserung der Lebensqualität)

Nr.	Kriterium	Definition
E5	Publikationstyp	Publikationen mit ausführlicher Darstellung der Studienergebnisse (d. h. Studienberichte, Volltextpublikationen mit primären Studienergebnissen oder Ergebnisbericht in Studienregistern)

Tabelle 4-7: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens

Nr.	Kriterium	Definition
A1	Patientenpopulation	Patientenpopulation nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt)
A2	Intervention	Intervention nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)
A3	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie nicht wie definiert (E3 nicht erfüllt)
A4	Endpunkte	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (E4 nicht erfüllt)
A5	Publikationstyp	Keine Ergebnisse verfügbar, Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, keine Primärpublikation (E5 nicht erfüllt)

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Entsprechend des für dieses Dossier relevanten, zugelassenen Anwendungsgebietes für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab werden Studien mit Erwachsenen mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie eingeschlossen.

Intervention (E2/A2)

Gemäß Zulassung werden Studien eingeschlossen, die folgende Intervention untersuchen:

- 3 mg Nivolumab pro kg Köpergewicht (KG) intravenös (i. v.) kombiniert mit 1 mg Ipilimumab pro kg KG i. v. alle drei Wochen für insgesamt jeweils vier Dosen, gefolgt von 240 mg Nivolumab i. v. alle zwei Wochen [2]

Des Weiteren werden auch Studien berücksichtigt, in denen abweichend von der Dosierungsempfehlung der aktuellen Fachinformation Nivolumab in der Monotherapiephase körpergewichtsabhängig dosiert wird (3 mg Nivolumab pro kg KG i. v. alle zwei Wochen). Dieses Dosierungsschema entspricht der Dosierung von Nivolumab in der Studie CA209-142, der Zulassungsstudie für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Vergleichstherapie (E3/A3)

Für die Suche nach kontrollierten Studien wird gemäß den Vorgaben des G-BA zur zVT als Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Bevacizumab induzierten Toxizität unter Berücksichtigung von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS Wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil

in den jeweils für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformation berücksichtigt.

Falls keine entsprechende kontrollierte Studie identifiziert werden kann, wird nach weiteren Untersuchungen gesucht. In diesem Fall wird keine Einschränkung bzgl. der Vergleichstherapie vorgenommen.

Endpunkte (E4/A4)

Es werden Studien eingeschlossen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt berichten, da die Nutzenbewertung auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten erfolgt. Nähere Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten in der Indikation des mKRK finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Publikationstyp (E5/A5)

Es werden lediglich Studien berücksichtigt, für die eine Vollpublikation, ein Studienbericht oder ein vergleichbarer ausführlicher Ergebnisbericht vorliegt, um die Kriterien des CONSORT-Statements zu erfüllen und eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen.

4.2.2.2 Kriterien für den Einschluss von Vergleichs-Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator

Zur Identifizierung geeigneter Studien mit der Vergleichstherapie für die Erstellung eines adjustierten indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator wird eine systematische Literaturrecherche auf Basis der in Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9 definierten Ein- und Ausschlusskriterien

durchgeführt. Als geeignet gelten Studien, die alle Ein- und keines der Ausschlusskriterien erfüllen. Eine Einschränkung des Studientyps erfolgt nicht, um jegliche relevante Evidenz identifizieren zu können.

Tabelle 4-8: Einschlusskriterien für Studien für indirekte Vergleiche

Nr.	Kriterium	Definition
E1	Patientenpopulation	Erwachsene mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie (Entspricht den Angaben aus der Fachinformation [2])
E2	Intervention	Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der durch den G-BA definierten Wirkstoffliste. Die zVT muss in den jeweils für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformationen verabreicht werden.
E3	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt (d. h. entsprechend dem 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA u. a. die Verlängerung der Lebensdauer (Mortalität), die Verbesserung des Gesundheitszustandes (Morbidität), die Verringerung von Nebenwirkungen (Sicherheit) und die Verbesserung der Lebensqualität)
E4	Publikationstyp	Publikationen mit ausführlicher Darstellung der Studienergebnisse (d. h. Studienberichte, Volltextpublikationen mit primären Studienergebnissen oder Ergebnisbericht in Studienregistern)

Tabelle 4-9: Ausschlusskriterien für Studien für indirekte Vergleiche

Nr.	Kriterium	Definition
A1	Patientenpopulation	Patientenpopulation nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt)
A2	Intervention	Intervention nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)
A3	Endpunkte	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (E3 nicht erfüllt)
A4	Publikationstyp	Keine Ergebnisse verfügbar, Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, keine Primärpublikation (E4 nicht erfüllt)

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab werden Studien mit Erwachsenen mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie eingeschlossen.

Intervention (E2/A2)

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird als Intervention zur Durchführung eines indirekten Vergleiches eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Bevacizumab induzierten Toxizität unter Berücksichtigung von:

- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS Wildtyp)
- 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab
- Capecitabin ± Bevacizumab
- Irinotecan als Monotherapie
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS Wildtyp)
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS Wildtyp)
- Trifluridin/Tipiracil

in den jeweils für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungen gemäß der jeweiligen Fachinformationen berücksichtigt.

Endpunkte (E3/A3)

Es werden Studien eingeschlossen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt berichten, da die Nutzenbewertung auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten erfolgt. Nähere Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten in der Indikation des mKRK finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Publikationstyp (E4/A4)

Es werden lediglich Studien berücksichtigt, für die eine Vollpublikation, ein Studienbericht oder ein vergleichbarer ausführlicher Ergebnisbericht vorliegt, um die Kriterien des CONSORT-Statements bestmöglich zu erfüllen und eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 13.06.2021 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt, weiterhin wurde eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Für jede Datenbank wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert, die in Anhang 4-A detailliert beschrieben ist. Die Suche wurde jeweils in Blöcke zur Indikation, zur Intervention und ggf. zum Studientyp gegliedert. Dazu wurde zuerst eine Einschränkung auf RCTs vorgenommen, die in einem zweiten Schritt bei der Suche nach weiteren Untersuchungen entfiel. Auf die Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

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 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche 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 (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der bibliographischen Literaturrecherchen wurde am 13.06.2021 eine Suche mit jeweils angepassten Suchstrategien nach Studien in den Studienregistern clinicaltrials.gov (https://www.clinicaltrials.gov/), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx) und EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/) durchgeführt. Zudem wurde in den Ergebnisdatenbanken Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, https://portal.dimdi.de/amgui-off/) nach Ergebnisberichten zu bereits identifizierten Studien gesucht.

Im Rahmen der Suche wurden abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien erfasst. Es wurde keine generelle Einschränkung der Suche vorgenommen. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA 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 G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 G-BA Internetseite 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 (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 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 G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung von relevanten Treffern wurde am 14.06.2021 auf der Internetseite des G-BA neben dem Wirkstoff auch nach dem Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gesucht. Dafür wurde über die Suchmaske nach den Begriffen „metastasiert“ und „Kolorektalkarzinom“ gesucht. Von einer weiteren Einschränkung wurde im Sinne der Suchsensitivität abgesehen.

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.

[1] 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

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern in den medizinischen Datenbanken und den Studienregistern wurde nach Entfernung von Dubletten und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) durchgeführt.

Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt. Der Unterschied in den für die Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2.3 maßgeblichen Suchstrategien besteht in der Anwendung eines RCT-Filters.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Von der oben angegebenen Methodik wurde nicht abgewichen.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie CA209-142 ist eine multizentrische Kohortenstudie ohne Randomisierung und ohne Verblindung von Patienten und Prüfärzten. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist aufgrund des nicht-kontrollierten Designs für diese pivotale Studie weder sinnvoll noch erforderlich. Für den indirekten Vergleich in der Studie CA209-6EP, der keine Adjustierung über einen Brückenkomparator beinhaltet, muss auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns beider Studien ist auch auf Endpunktebene grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Soweit unter Berücksichtigung des Studiendesigns möglich, wurde eine Bewertung des Verzerrungspotentials der in der Studie CA209-142 (für diese Nutzenbewertung relevant: Kohorte 2) und der aus der Studie CA209-6EP dargestellten Evidenz auf Endpunktebene gemäß der oben und in Anhang 4-F beschriebenen Methodik vorgenommen. Die Bewertung wurde in Anhang 4-F dokumentiert.

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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden ausführlich in Anhang 4-E dokumentiert.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden eine Kohortenstudie und ein indirekter Vergleich aus der Studie CA209-6EP herangezogen, die unter Berücksichtigung des Studiendesigns bestmöglich nach den Anforderungen des CONSORT-Statements charakterisiert wurden.

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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Patientencharakteristika

Die für die Nutzenbewertung relevante Kohorte 2 der Studie CA209-142 umfasst Erwachsene mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie. Dies entspricht auch der für dieses Anwendungsgebiet relevanten Patientenpopulation. Als zulässige Vortherapie wurde neben der vorherigen fluoropyrimidinbasierten Kombinationschemotherapie gemäß der im Studienprotokoll definierten Gründe für den Patienteneinschluss auch der Progress unter oder bis zu sechs Monate nach adjuvanter Therapie mit Oxaliplatin sowie die aktive Ablehnung einer Chemotherapie zur Behandlung des mKRK durch den Patienten gewertet.

Verschiedene Patientencharakteristika können die Ergebnisse interventioneller Studien beeinflussen. Ob diese Faktoren tatsächlich eine Auswirkung auf die untersuchten Endpunkte haben könnten, kann in Subgruppenanalysen genauer untersucht werden. Details dazu sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Folgende Patientencharakteristika wurden in der Studie **CA209-142** erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- ECOG-Performance-Status
- Gewicht
- Raucherstatus
- Tumorstadium bei der initialen und zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aktuellen Diagnosestellung
- Primäre Tumorlokalisation
- KRAS- oder BRAF-Mutationsstatus (Wildtyp / mutiert / unbekannt)
- Lynch-Syndrom (ja / nein / unbekannt)
- MSI-Status und Methode der Testung
- PD-L1-Expressions-Status

- Charakterisierung der Läsionen
- Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie mit Nennung des Wirkstoffes
- Anzahl der vorherigen Therapien
- Vorherige Chemotherapie/Immuntherapie/Radiotherapie/Operationen im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung
- Zeit von der initialen Diagnose bis zur ersten Nivolumab-Dosis
- Zeit von der letzten vorherigen Behandlung bis zur ersten Nivolumab-Dosis
- Zeit vom Progress unter der letzten vorherigen Behandlung bis zur ersten Nivolumab-Dosis

Die für den indirekten Vergleich herangezogene Flatiron Health-Real-World-Kohorte umfasst Erwachsene, die zwischen dem 1.1.2013 und dem 31.1.2021 mit MSI-H oder dMMR mKRK diagnostiziert wurden und nach einer Vortherapie mit mindestens a) Fluoropyrimidin und b) Oxaliplatin oder Irinotecan eine weitere Behandlung gemäß der definierten zVT erhielten (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Folgende Patientencharakteristika wurden in der Studie **CA209-6EP** erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- ECOG-Performance-Status
    - Aktuellster Wert in zeitlicher Nähe zum Behandlungsstart
- Tumorstadium bei der initialen Diagnosestellung
- Zeit von der mKRK-Diagnose bis zum Indexdatum
- Lokale Methode der MSI-Testung
- KRAS- oder BRAF-Mutationsstatus zum Indexdatum
- Primäre Tumorlokalisation
- Zeit von der initialen bis zur mKRK-Diagnose

Patientenrelevante Endpunkte

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

- Mortalität
    - Gesamtüberleben

- Morbidität
    - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (*European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions* Visueller Analogskalenwert)
    - Krankeitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

- Verträglichkeit
    - Unerwünschte Ereignisse (UE) Grad ≥ 3
    - Schwerwiegende UE (SUE)
    - Therapieabbruch wegen UE
    - UE von speziellem Interesse (UESI)

Zusätzlich werden im Dossier Ergebnisse zu folgenden Endpunkten dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

- Progressionsfreies Überleben (PFS, *progression-free survival*)

- Therapieansprechen
    - Objektive Ansprechrate (ORR, *objective response rate*)
    - Bestes Gesamtansprechen (BOR, *best overall response*)
    - Krankheitskontrollrate (DCR, *disease control rate*)
    - Dauer des Ansprechens (DOR, *duration of response*)
    - Zeit bis zur nächsten Behandlung

- Jegliche UE

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie und insbesondere bei Patienten mit dem als nicht heilbar geltenden mKRK, bei dem die Patienten unbehandelt häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben, unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel.

Operationalisierung/Validität

Gesamtüberleben ist in der Studie **CA209-142** definiert als der Zeitraum zwischen dem Erhalt der ersten Dosis und dem Datum des Todes aus jeglichem Grund. Patienten, die nicht verstorben sind, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am

Leben waren. Das Gesamtüberleben wird während der Behandlung kontinuierlich und nach Beendigung der Gabe der Studienmedikation im Abstand von drei Monaten persönlich oder telefonisch erhoben.

In der Flatiron Health-Real-World-Kohorte in der Studie **CA209-6EP** ist das Gesamtüberleben definiert als die Zeit vom Indexdatum bis zum Datum des Todes aus jeglichem Grund. Das Indexdatum ist dabei der Zeitpunkt, an dem nach Erhalt von ≥ 1 Vortherapien gemäß Einschlusskriterien die Gabe der nächsten Therapie initiiert wurde. Das Todesdatum wird innerhalb der Flatiron Health-Datenbank mit einer monatlichen Granularität erhoben.

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegt der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben in der Kategorie Mortalität keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei einem offenem Studiendesign als valide und verzerrungsfrei anzusehen. In der Betrachtung im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator, der sich aus zwei unterschiedlichen Datenquellen speist, ist dennoch von einem hohen Verzerrungspotential für den Endpunkt auszugehen.

Morbidität

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz

Ebenso wie die Veränderung tumorbedingter Symptome ist der allgemeine Gesundheitszustand, berichtet durch den Patienten selbst, ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Morbidität beschreibt.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurde dieser Endpunkt durch die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D. Hierbei beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Das Instrument ist auch bei onkologischen Indikationen verlässlich und valide [15].

Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die Veränderung tumorbedingter Symptome durch bzw. während einer therapeutischen Intervention ist erwiesenermaßen patientenrelevant. Mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 wird die Auswirkung der Arzneimitteltherapie anhand der Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten erhoben.

Operationalisierung/Validität

Alle Skalen und Items des Onkologie-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 entsprechen den Standards für Verlässlichkeit. Verlässlichkeit und Validität des Fragebogens sind

über verschiedene sprachlich-kulturelle Gruppen konsistent und wurden bereits in vielen Fällen durch den G-BA anerkannt.

Operationalisiert wurden die oben beschriebenen Endpunkte durch Symptomskalen. Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Dabei bedeuten höhere Werte auf einer Skala eine Verschlechterung der Symptome.

In der im vorliegenden Dossier betrachteten Analyse werden fehlende Werte imputiert. Dafür wurde angenommen, dass fehlende Werte dem Durchschnittswert der vorhandenen Werte auf der jeweiligen Skala entsprechen, insofern zumindest die Hälfte der Items ausgefüllt und somit einem Wert zugeordnet wurden. Skalen, für die weniger als die Hälfte der Items vervollständigt wurde, werden nicht berücksichtigt. Ein Fragebogen wird als eingereicht angesehen, wenn (nach Imputation) mindestens eine der 9 Symptomskalen (für die krankheitsbedingte Symptomatik) bzw. 6 Funktionsskalen (für die gesundheitsbezogene Lebensqualität) ausgefüllt worden war.

Alle Fragebögen, die zur Baseline und während der Studie ausgefüllt wurden, werden einem präspezifizierten Zeitfenster zugeordnet und in die Analyse mit einbezogen. Für den Fall, dass für einen Patienten in einem prädefinierten Zeitfenster keine Bewertung vorliegt, wird diese für die Analyse als fehlend eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist patientenrelevant, da sich die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegeln. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Endpunkte physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion sowie zwei Items zum generellen Status von Gesundheit und Lebensqualität des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Operationalisierung/Validität

Alle Skalen und Items des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 entsprechen den Standards für Verlässlichkeit. Verlässlichkeit und Validität des Fragebogens sind über verschiedene sprachlich-kulturelle Gruppen konsistent und wurden bereits in vielen Fällen durch den G-BA anerkannt.

Operationalisiert wurden die oben beschriebenen Endpunkte durch Funktionsskalen. Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zu den Skalen zum gesundheitlichen Status und zur Lebensqualität insgesamt) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Dabei bedeuten höhere Werte eine Verbesserung der Funktionalität bzw. des Gesundheitsstatus/der Lebensqualität.

Fehlende Werte wurden imputiert. Dafür wurde angenommen, dass fehlende Werte dem Durchschnittswert der vorhandenen Werte auf der jeweiligen Skala entsprechen, insofern zumindest die Hälfte der Items ausgefüllt und somit einem Wert zugeordnet wurden. Skalen, für die weniger als die Hälfte der Items vervollständigt wurde, wurden nicht berücksichtigt. Ein Fragebogen wird als eingereicht angesehen, wenn (nach Imputation) mindestens eine der 9 Symptomskalen (für die krankheitsbedingte Symptomatik) bzw. 6 Funktionsskalen (für die gesundheitsbezogene Lebensqualität) ausgefüllt worden war.

Alle Fragebögen, die zur Baseline und während der Studie ausgefüllt wurden, werden einem präspezifizierten Zeitfenster zugeordnet und in die Analyse mit eingebzogen. Für den Fall, dass für einen Patienten in einem prädefinierten Zeitfenster keine Bewertung vorliegt, wird diese für die Analyse als fehlend eingestuft.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Die Erhebung von Unerwünschten Ereignissen (UE), die im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auftreten, ist ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung der Sicherheit eines Arzneimittels. Schwere und Häufigkeit von UE sind ebenso patientenrelevant wie Behandelbarkeit und Reversibilität von UE.

Operationalisierung/Validität

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichen UE, zu schweren UE (UE vom Grad ≥ 3 nach CTCAE), zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), zu Therapieabbruch wegen UE, Tod sowie zu UE von speziellem Interesse (UESI). Für die Patienten wurde generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt.

Folgende UESI wurden in Übereinstimmung mit der pivotalen Studie CA209-142 definiert:

- Immunvermittelte UE
    - Endokrinopathien
    - Diarrhoe/Kolitis
    - Hepatitis
    - Pneumonitis
    - Nephritis interstitial
    - Ausschlag
    - Überempfindlichkeit
- Ausgewählte UE
    - Endokrine UE
    - Gastrointestinale UE
    - Hepatische UE
    - Pulmonale UE

  - Renale UE
  - UE im Zusammenhang mit der Haut
  - UE im Zusammenhang mit Überempfindlichkeit/Infusionsreaktion
- Andere UE von speziellem Interesse

Die Erfassung aller oben aufgeführten UE in der eingeschlossenen Studie folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) vorgenommen und der Schweregrad der UE wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, Version 4) des *National Cancer Institute* (NCI) klassifiziert.

Eine zusätzliche Auswertung wurde durchgeführt, um UE und SUE, die mit der Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen, auszuschließen. Dafür wurden die folgenden PT, die zur SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" gehören, bei der Analyse nicht betrachtet:

- Progression einer bösartigen Neubildung
- Tumorschmerzen

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 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 z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach

[5] 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.

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt 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[6] 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 statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), 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).

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

Die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet beruht auf der pivotalen Studie CA209-142 und dem indirekten Vergleich in der Studie CA209-6EP. Aus diesem Grund kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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.

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

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.

Für ORR, den primären Endpunkt der Studie CA209-142, wurden *a priori* zwei Sensitivitätsanalysen definiert und deren Ergebnisse im Studienbericht entsprechend dokumentiert:

- **Sensitivitätsanalyse I: Patienten mit auswertbarem Ansprechen**
  Die Analyse des ORR (Prüfarzt) wurde auf Patienten mit einem auswertbaren Ansprechen auf die medikamentöse Behandlung beschränkt (Hauptanalyse: alle behandelten Patienten).

- **Sensitivitätsanalyse II: Zentraler Nachweis von MSI-H**
  Einschlusskriterium für die Studie war ein gemäß lokaler Regularien bestätigter Nachweis von MSI-H. Um die Robustheit der Ergebnisse in Bezug auf den MSI-Status zu überprüfen, wurde der MSI-Status aller Patienten nach Studieneinschluss durch ein zentrales Labor verifiziert und die Studiendaten anhand dieses zentral getesteten MSI-Status analysiert (Hauptanalyse: lokaler Nachweis von MSI-H).

Für alle in diesem Nutzendossier für die Studie CA209-142 dargestellten Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde der lokal getestete MSI-Status – analog zum Studienbericht – als Grundlage für die Hauptanalyse herangezogen. Als Sensitivitätsanalyse wird die oben beschriebene Analyse gemäß der zentralen MSI-Testung posthoc durchgeführt und dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Für die Gesamtansprechrate (ORR), den primären Endpunkt der Studie CA209-142, wurden im statistischen Analyseplan folgende Subgruppen definiert und entsprechend im Studienbericht dargestellt:

- Alter (< 65, ≥ 65, ≥ 65 und < 75, ≥ 75 Jahre)
- Region (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (weiß, schwarz, asiatisch, andere)
- Lynch-Syndrom (ja/nein)
- KRAS und BRAF Wildtyp, KRAS und BRAF mutiert
- ECOG Performance-Status (0, ≥ 1)
- Zeit von der initialen Diagnose bis zur ersten Nivolumab-Dosis (0 – < 1, 1 – < 2, 2 – < 3, ≥ 3 Jahre)
- Anzahl der Vortherapien (0, 1, 2, 3, ≥ 4)
- Zeit von der letzten Vortherapie bis zur ersten Nivolumab-Dosis (< 3 Monate, 3–6 Monate, > 6 Monate)
- Zeit vom Progress unter der letzten Vortherapie bis zur ersten Nivolumab-Dosis ((< 3 Monate, 3–6 Monate, > 6 Monate)

Für die patientenrelevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, der Morbidität, der Lebensqualität und der Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.2.5.2) werden für die Nutzenbewertung folgende Subgruppen ausgewertet:

- Alter I (< 65, ≥ 65 und < 75, ≥ 75)
- Alter II (< 65, ≥ 65)

- Alter III (< 75, ≥ 75)
- Region (USA/Kanada, Europa, Rest der Welt)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (weiß, schwarz, asiatisch, andere)
- KRAS/BRAF-Mutationsstatus (KRAS/BRAF Wildtyp, KRAS/BRAF mutiert, unbekannt)
- ECOG Performance-Status (0, ≥ 1)
- Primäre Tumorlokalisation (Rektum, Kolon, Sigmoid)
- Anzahl der Vortherapien (0, 1, 2, 3, ≥ 4)
- Art der Vortherapie (5FU-Oxa-Iri, andere)
- PD-L1-Expressions-Status I (≥ 1 %, < 1 %)
- PD-L1-Expressions-Status II (≥ 5 %, < 5 %)
- Lynch-Syndrom (ja/nein)

Von einer Subgruppenauswertung nach Krankheitsschwere bzw. -stadium wird abgesehen, da die in der Studie CA209-142 untersuchte Patientenpopulation in diesem Zusammenhang sehr homogen ist. So bezieht sich das zugelassene Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auf erwachsene Patienten mit mKRK, also ausschließlich Patienten mit Kolorektalkarzinom im Stadium IV, und nur diese Population wurde in der Studie untersucht.

Aufgrund der Konzeption der Studie CA209-142 als Kohortenstudie werden die statistischen Auswertungen zu den entsprechenden Subgruppen deskriptiv dargestellt. Sensitivitätsanalysen werden für die Subgruppen nicht durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. 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[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

[8] 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.
[9] 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.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

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 nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. 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[13, 14, 15]

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 ggf. 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.*

[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] 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.
[14] 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
[15] 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 (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen der systematischen Studiensuche entsprechend Abschnitt 4.2.3 konnte keine direkt vergleichende Studie für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der vom G-BA als zVT festgelegten „patienten-individuellen Therapie“ (s. Abschnitt 4.2.1) identifiziert werden.

Aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien zwischen Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und der durch den G-BA festgelegten zVT im zugelassenen Anwendungsgebiet wurde ein indirekter Vergleich angestrebt. Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um potentielle Studien zu identifizieren, die sich für einen indirekten Vergleich gegenüber der pivotalen Kohortenstudie CA209-142 eignen. Als Ergebnis dieser Suche wurde jedoch keine geeignete Evidenz, die die zVT abbildet, identifiziert.

BMS hat sich daher dazu entschieden, die Studie CA209-6EP aufzusetzen, in der ein adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator auf Basis der Studie CA209-142 und Real-World-Daten, die der Flatiron Health-Datenbank entnommen wurden, durchgeführt wurde.

Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika dieses indirekten Vergleichs aus der Studie CA209-6EP erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.3.8.2.

Methodik

Die Studie CA209-6EP beschränkt sich auf den objektiv erhebbaren Endpunkt Gesamtmortalität, da nur für diesen Endpunkt ausreichend Daten in der Flatiron Health-Datenbank verfügbar waren. Eine genaue Beschreibung der Operationalisierung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.3.8.4.1.

Für den indirekten Vergleich zur Gesamtmortalität in der Studie CA209-6EP wurden mehrere Methoden angewendet, um diesen methodisch robust darstellen zu können. Als Hauptmethode wurde das sogenannte *Inverse probability of treatment weighting* (IPTW)-Modell verwendet (siehe unten).

Zusätzlich wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- ein nicht-adjustierter Vergleich in Form eines univariaten Regressionsmodells (naiver Vergleich)
- ein multivariates Regressionsmodell mit den identifizierten Confoundern als Kovariaten
- ein Propensity-Score-Matching-Modell (PS-Matching-Modell)
- IPTW-Modell auf Basis einer *Complete Cases*-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten in beiden Behandlungsarmen mit vollständigen Angaben zu den Confoundern
- Zusätzlich zu denen im SAP definierten Methoden: IPTW-Modell, nicht-adjustierter Vergleich und PS-Matching-Modell jeweils mit abweichender Zensierungsregel (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.8.4.1 für die Operationalisierung).

Als Ergänzung zu den Ergebnissen der IPTW-Methode wurden in Abschnitt 4.3.2.3.3.8.4.1 die Ergebnisse zum naiven Vergleich sowie zur IPTW-Methode und dem naiven Vergleich unter Berücksichtigung der abweichenden Zensierungsregel dargestellt. Die Ergebnisse zu den weiteren Sensitivitätsanalysen befinden sich im Anhang 4-G.

Im Rahmen dieses Nutzendossiers wurden zudem ergänzend Daten zur Verträglichkeit aus der Studie CA209-142 mit Studiendaten zu den am häufigsten verwendeten Therapien in der Flatiron Health-Real-World-Kohorte deskriptiv gegenübergestellt (Abschnitt 4.3.2.3.3.8.4.2). Die beschriebenen Wirkstoffe sind auch Teil der durch den G-BA bestimmten zVT.

Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.

IPTW-Modell

Das IPTW-Modell, also eine gewichtete Propensity-Score-Methode, wird angewendet, um eine Vergleichbarkeit der Patienten in beiden Kohorten (CA209-142 (Kohorte 2) und Flatiron Health-Real-World-Kohorte) zu gewährleisten – gerade wenn keine Randomisierung erfolgen konnte.

Das IPTW-Modell ist zudem gut für geringere Patientenzahlen geeignet, da keine Patienten von der Analyse ausgeschlossen werden. Die geschätzte Effektgröße entspricht dem durchschnittlichen Behandlungseffekt der Gesamtpopulation, da die Gewichte eine Pseudopopulation bilden, in der die gewichteten Behandlungs- und Kontrollgruppen repräsentativ für die Patientenmerkmale in der Gesamtpopulation sind.

Dazu wurde ein volles logistisches Regressionsmodell unter Berücksichtigung aller relevanten und verfügbaren Confounder (siehe unten) entwickelt, in dem der Behandlungsindikator (CA209-142-Kohorte: ja vs. nein) die abhängige Variable ist.

So wird für jeden betrachteten Patienten ein Propensity-Score bestimmt, der der Wahrscheinlichkeit entspricht, in Abhängigkeit von den Confoundern einem bestimmten

Behandlungsarm zugeordnet zu werden. So wird für jeden Patienten eine Gewichtung berechnet (siehe unten). Die Gesamtmortalitätsanalyse wird anschließend auf Basis der gewichteten Populationen durchgeführt. Die dargestellten Ereignisse (Todesfälle, zensierte Patienten) beziehen sich daher ebenfalls auf die gewichteten Populationen und werden als Prozentsätze angegeben.

Die Überlappung der Propensity-Scores in den Behandlungsarmen sowie das Vorliegen extremer Werte wurde anhand einer Propensity-Score-Verteilung überprüft (siehe Anhang 4-G). Diese ermöglicht die Bewertung der Ähnlichkeit zwischen den beiden gewichteten Kohorten und der Eignung der Methode.

Confounder-Auswahl für das IPTW-Modell

Um relevante Confounder im Anwendungsgebiet des mKRK im adjustierten indirekten Vergleich zu berücksichtigen, wurden diese zunächst systematisch erhoben (siehe Anhang 4-G). Zusätzlich wurden Confounder berücksichtigt, die der G-BA im Rahmen eines Beratungsgespräches als relevant eingestuft hat [16].

Durch eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane mit prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation indirekter Vergleiche bzw. Netzwerkmetaanalysen wurden 58 Publikationen als relevant identifiziert und genauer untersucht. In 13 dieser Publikationen wurden indirekte Vergleiche – basierend auf klinischen Studien oder retrospektiv erhobenen Daten – mit einer Confounder-Adjustierung beschrieben. Confounder, die in mehr als zwei Publikationen genannt wurden, fanden im Rahmen des indirekten Vergleichs in der Studie CA209-6EP für den Propensity-Score Verwendung. In Verbindung mit den G-BA-Empfehlungen waren dies:

- Alter (kontinuierliche Variable)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Abstammung (weiß / andere (schwarz oder afroamerikanisch, amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas, asiatisch) / nicht berichtet)
- ECOG-Performance-Status (0 / 1)
- Primäre Tumorlokalisation (Kolon (Kolon NBB, links, rechts, sigmoid, transversal) / Rektum)
- BRAF-Mutationsstatus (Wildtyp / mutiert / unbekannt bzw. fehlend)
- KRAS-Mutationsstatus (Wildtyp / mutiert / unbekannt bzw. fehlend)
- Anzahl der vorherigen Therapielinien (0-1 / ≥ 2)
- Art der vorherigen Therapie (stark vorbehandelte Patienten (Patienten erhielten Oxaliplatin und Irinotecan in einer oder mehreren Therapielinien) / nicht stark vorbehandelte Patienten (Patienten erhielten Oxaliplatin oder Irinotecan oder keinen der beiden Wirkstoffe))
- Tumorstadium zur initialen Diagnose (I–II–III / IV / fehlend)

Ausnahme waren die Confounder “Region”, „Anzahl der metastatischen Stellen/Organe“ und „primäre Tumorresektion“. Da alle Patienten, deren Daten aus der Flatiron Health-Datenbank

extrahiert wurden, aus den USA kommen, kam eine Adjustierung mit dem Confounder "Region" nicht in Frage. Die zwei anderen Confounder konnten nicht berücksichtigt werden, da für sie in der Flatiron Health-Datenbank keine Angaben verfügbar waren.

Die systematische Erhebung der mKRK-Confounder ist in Anhang 4-G dokumentiert.

Propensity-Score-Gewichtung im IPTW-Modell

Nach Erzeugung des Propensity-Scores wurde eine stabilisierte *Inverse probability of treatment weighting* (IPTW) für jeden Patienten in der CA209-142- und der Flatiron Health-Real-World-Kohorte berechnet. Die stabilisierte IPTW für die CA209-142-Kohorte ist wie folgt definiert:

$$\frac{1}{PS} \times \text{Anteil der Patienten aus CA209-142 (Kohorte 2)}$$

Die stabilisierte IPTW für die Flatiron Health-Real-World-Kohorte ist definiert als:

$$\frac{1}{1-PS} \times \text{Anteil der Patienten aus Flatiron Health-Real-World-Kohorte}$$

Die stabilisierten Gewichte ermöglichen es, für die geschätzten Effekte eine höhere Präzision zu erhalten, da die Varianz der Gewichte reduziert wird.

Ein Trimming wurde wie folgt durchgeführt: Der Propensity Score aller Patienten beider Kohorten, die einen Propensity-Score größer als das Minimum der maximalen IPTW für die gepaarten Kohorten oder kleiner als das Maximum der minimalen IPTW für die gepaarten Kohorten aufweisen, wird auf das Minimum der maximalen IPTW für die gepaarten Kohorten bzw. das Maximum des Minimums der IPTW für die gepaarten Kohorten gesetzt. Ziel dieser Methode ist der Ausschluss extremer Gewichtungen, um den überproportionalen Einfluss einzelner Patienten auf das Ergebnis zu vermeiden [17, 18].

Beurteilung der Balance zwischen den Kohorten im IPTW-Modell

Die Balance zwischen den Kohorten in Bezug auf den Propensity-Score wurde durch den Vergleich der Baseline-Charakteristika beider Kohorten *(side-by-side comparison)* vor und nach der Gewichtung beurteilt. Standardisierte Mittelwertsdifferenzen mit einem Schwellenwert von 0,2 wurden verwendet, um potentiell wichtige Ungleichgewichte zu identifizieren. Sollten die Ungleichgewichte nach der IPTW für bestimmte Confounder weiterhin bestehen, wurden diese unausgeglichenen Confounder in ein Outcome-Model inkludiert, um vergleichende Effizienzanalysen durchzuführen (doppelt-robustes Vorgehen). Das heißt, dass diese Confounder, zusätzlich zum Behandlungsarm, als Kovariablen im Cox-Modell berücksichtigt wurden.

Sensitivitätsanalysen

Univariates Regressionsmodell (naiver Vergleich ohne Confounder-Adjustierung)

Ein einfaches Cox-Regressionsmodell wurde für den naiven Vergleich zwischen den beiden Kohorten angewendet. Dabei diente ein Behandlungsindikator (Nivolumab in Kombination mit

Ipilimumab: ja vs. nein) als unabhängige Variable. Weitere Confounder waren nicht Teil des Modells.

Multivariates Regressionsmodell mit Confounder-Adjustierung

Ein multivariates Cox-Regressionsmodell mit Adjustierung, aber ohne Propensity-Score-Matching oder -Gewichtung, wurde angewendet, in dem zusätzlich zum Behandlungsindikator die oben beschriebenen Confounder inkl. ihrer Missingness-Indikatoren als Kovariaten im Modell berücksichtigt wurden.

Propensity-Score-Matching-Modell

Zusätzlich wurde ein 1:1-"*Greedy nearest neighbor*"-Propensity-Score-Matching ohne Zurücklegen zwischen der CA209-142- und der Flatiron Health-Real-World-Kohorte wie folgt durchgeführt:

Ein Patient der Flatiron Health-Real-World-Kohorte wird mit einem einzelnen Patienten der CA209-142-Kohorte so gepaart, dass die Paarung die kleinste Differenz innerhalb aller möglichen Paare ergibt. Die Paarung basiert dabei auf dem Logit des Propensity-Scores unter Berücksichtigung eines Abstands des Calipers von 0,2 Standardabweichungen. Dies bedeutet, dass Patienten nur gepaart werden, wenn die Differenz der Propensity-Score-Logits für Patientenpaare $\leq 0{,}2$-fach der geschätzten Standardabweichung der Logits des Propensity-Scores ist. Das 1:1-"Greedy nearest neighbor"-Matching generiert eine Subpopulation an gepaarten Patienten aus den beiden Kohorten. Die gleichen Confounder, die im IPTW-Model Anwendung finden, werden auch in diesem Modell bei der Berechnung der Propensity-Scores angewendet.

Bei kleinen Populationen besteht das Risiko, viele Patienten auszuschließen, wenn diese aufgrund zu großer Ungleichheit nicht gepaart werden können. Zudem entspricht die geschätzte Effektgröße dem *Average Treatment Effect of the Treated*, die erhaltene Schätzung des Behandlungseffekts ist also nur auf eine Population verallgemeinerbar, die den Patienten im Behandlungsarm (hier CA209-142) ähnlich ist. Jedoch ermöglicht diese Methode, zwei ähnliche Patientenpopulationen in Bezug auf eine Confounder-Adjustierung zu erhalten. Aus diesen Gründen wurde dieser Verfahren als Sensitivitätsanalyse angewendet.

Die Balance zwischen den Kohorten wurde vor und nach dem Propensity-Score-Matching untersucht. Eine standardisierte Mittelwertsdifferenz mit einem Schwellenwert von 0,2 wurde verwendet, um potentiell wichtige Ungleichgewichte zu identifizieren. Confounder, die den Schwellenwert von 0,2 überschritten, wurden als Kovariate in das Outcome-Modell inkludiert (doppelt-robustes Vorgehen, vergleichbar mit der IPTW-Methodik).

Abweichende Zensierungsregel für das Gesamtüberleben

Zum Nachweis der Robustheit wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der der Einfluss der Zensierung bei der Flatiron Health-Real-World-Kohorte auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs überprüft wurde. Dazu wurden Patienten innerhalb der Flatiron Health-Real-World-Kohorte mit späterer immunonkologischer Therapie nicht zensiert. Diese abweichende Zensierungsregel entspricht dem Vorgehen in klinischen Studien, in denen die

Folgetherapie ebenfalls berücksichtigt wird. Die entsprechenden immunonkologischen Therapien sind in den USA zugelassen.

Die abweichende Zensierungsregel wurde zusätzlich zu der regulären Regel beim IPTW-Modell, beim univariaten Regressionsmodell und beim Propensity-Score-Modell angewendet.

***Complete Cases*-Analyse**

Das IPTW-Modell wurde zusätzlich auf eine *Complete Cases*-Population angewendet, um den möglichen Einfluss von fehlenden Werten abzuschätzen. Dafür wurden alle Patienten in beiden Behandlungsarmen herangezogen, für die vollständige Angaben zu den Confoundern vorlagen.

Prüfung der Ähnlichkeit der Studie CA209-142 und der Real-World-Daten

Die Ähnlichkeit zwischen der eingeschlossenen Studie CA209-142 und den Real-World-Daten von Flatiron Health wird anhand nachfolgender Parameter abgeleitet:

- Behandlung
- Patientenpopulation
- Versorgungskontext
- Studienzeitraum und Ergebniszeitpunkte
- Patientenrelevante Endpunkte

Eine ausführliche Beschreibung der Vergleichbarkeit der Studien CA209-142 und den Flatiron Health-Real-World-Daten erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.3.8.2

Prüfung der Homogenität und Konsistenzannahme

Aussagen zur Homogenität und eine Konsistenzprüfung im Vergleich zu anderen Studien ist mangels vorliegender direkt vergleichender Evidenz nicht möglich.

Programmcode und Software

Für die Berechnung des indirekten Vergleichs wurde die Software SAS Version 9.05 verwendet (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Der entsprechende Programmcode ist in Modul 5 hinterlegt.

Datenschnitte für den indirekten Vergleich

Für alle Analysen der Studie CA209-142 wurde der Datenschnitt vom Oktober 2020 herangezogen. Für alle Analysen der Daten aus der Flatiron Health-Datenbank wurde der Datenschnitt vom Januar 2021 herangezogen, der eine vergleichbare Aktualität und Beobachtungsszeit wie der letzte Datenschnitt der Studie CA209-142 aufweist und damit einen für den indirekten Vergleich geeigneten Datenschnitt darstellt.

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
CA209-8HW	nein	ja	laufend	seit 07/2019	A: Nivolumab B: Nivolumab + Ipilimumab C: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-10 stellen den Wissensstand zum 14.06.2021 dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CA209-8HW	A5: Für die Studie CA209-8HW liegen auf absehbare Zeit keine Ergebnisse vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden könnten. Das Studienende wird erst im August 2025 erwartet; es liegen keine Interimsergebnisse im Anwendungsgebiet vor.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

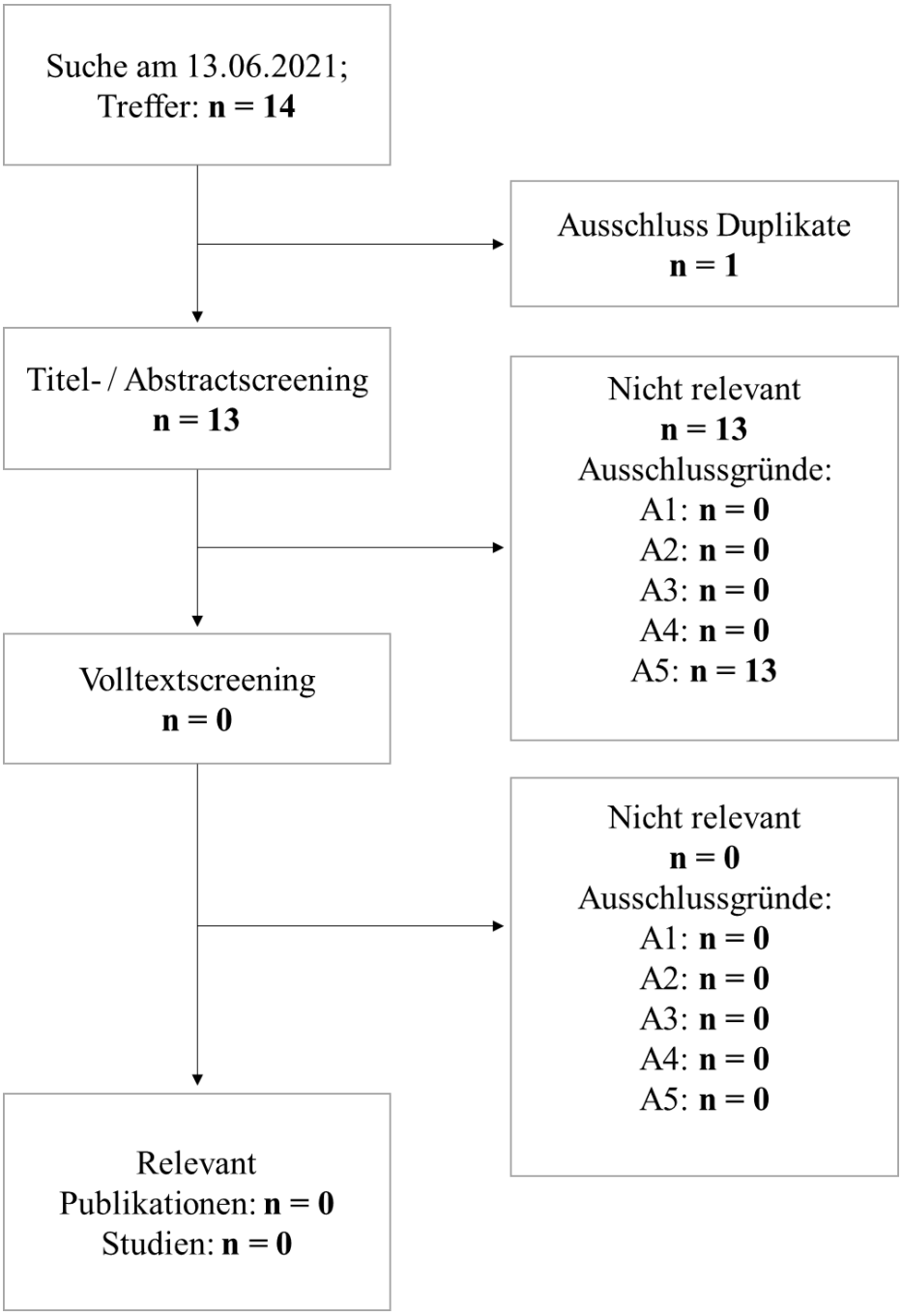


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 13.06.2021. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab insgesamt 14 Treffer, davon eine Dublette. Die verbleibenden 13 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gesichtet. Dabei wurden keine relevanten RCTs identifiziert.

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 Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-12: 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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
-				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Suche in Studienregistern wurde am 13.06.2021 durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 19 Treffer. Davon wurde keine RCT als relevant eingeschlossen.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. 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 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. 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 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
-				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurden in den Recherchen in den Datenbanken und Studienregistern keine relevanten RCT identifiziert. Daher konnte auch auf der Internetseite des G-BA keine Suche nach bereits identifizierten RCT für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Anwendungsgebiet mKRK durchgeführt werden. Dennoch wurde auf der Internetseite des G-BA nach „metastasiert“ und „Kolorektalkarzinom“ gesucht. Diese Recherche erfolgte am 14.06.2021. Bei der Suche wurden keine relevanten RCT identifiziert.

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. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-14: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
-						

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

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
-			

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
-				

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. 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 (d.h. 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.

Nicht zutreffend. In dem zu bewertenden Anwendungsgebiet liegen keine abgeschlossenen RCTs vor.

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 4-18: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
-							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. In dem zu bewertenden Anwendungsgebiet liegen keine abgeschlossenen RCTs vor.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
-					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen 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 ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. 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 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 (z.B. 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 (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

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 System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. 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.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) 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, d.h. 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 bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. 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 (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

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

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
-						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. In dem zu bewertenden Anwendungsgebiet liegen keine abgeschlossenen RCTs vor.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
-	

Nicht zutreffend. In dem zu bewertenden Anwendungsgebiet liegen keine abgeschlossenen RCTs vor.

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

Nicht zutreffend. In dem zu bewertenden Anwendungsgebiet liegen keine abgeschlossenen RCTs vor.

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. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

[16] unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 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 a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie 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.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA 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.

Tabelle 4-23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend. In dem zu bewertenden Anwendungsgebiet liegen keine abgeschlossenen RCTs vor.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-24 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 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	**p=0,003**	**p=0,041**	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	**p<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Nicht zutreffend. In dem zu bewertenden Anwendungsgebiet liegen keine abgeschlossenen RCTs vor.

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 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend. In dem zu bewertenden Anwendungsgebiet liegen keine abgeschlossenen RCTs vor.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. In dem zu bewertenden Anwendungsgebiet liegen keine abgeschlossenen RCTs vor.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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 etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der Suche nach Studien in Studienregistern wurden keine RCTs mit der Intervention Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Anwendungsgebiet mKRK identifiziert. Somit kann auch kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt werden.

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- bzw. 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.***

Nicht zutreffend. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der Suche nach Studien in Studienregistern wurden keine RCTs mit der Intervention Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Anwendungsgebiet mKRK identifiziert. Somit kann auch kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt werden.

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.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-					

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 4-26: 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>
-					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	

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 4-28: 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
-	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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.

Tabelle 4-29: 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.

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 Meta-Analysen 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.

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.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der Suche nach Studien in Studienregistern für weitere Untersuchungen wurden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-30: 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		
-						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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.

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	

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 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

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.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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.

Es liegt keine RCT oder nicht-randomisierte parallel vergleichende Studie für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im maßgeblichen Anwendungsgebiet vor. Daher wird die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis der in diesem Abschnitt dargestellten Studien vorgenommen, da es sich hierbei um die bestverfügbare Evidenz handelt.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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 etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle weiteren Untersuchungen, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
CA209-142	Ja	Ja	laufend	seit 05/2015	Kohorte 2: Nivolumab + Ipilimumab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-34 stellen den Wissensstand zum 14.06.2021 dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-34 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
-	-

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

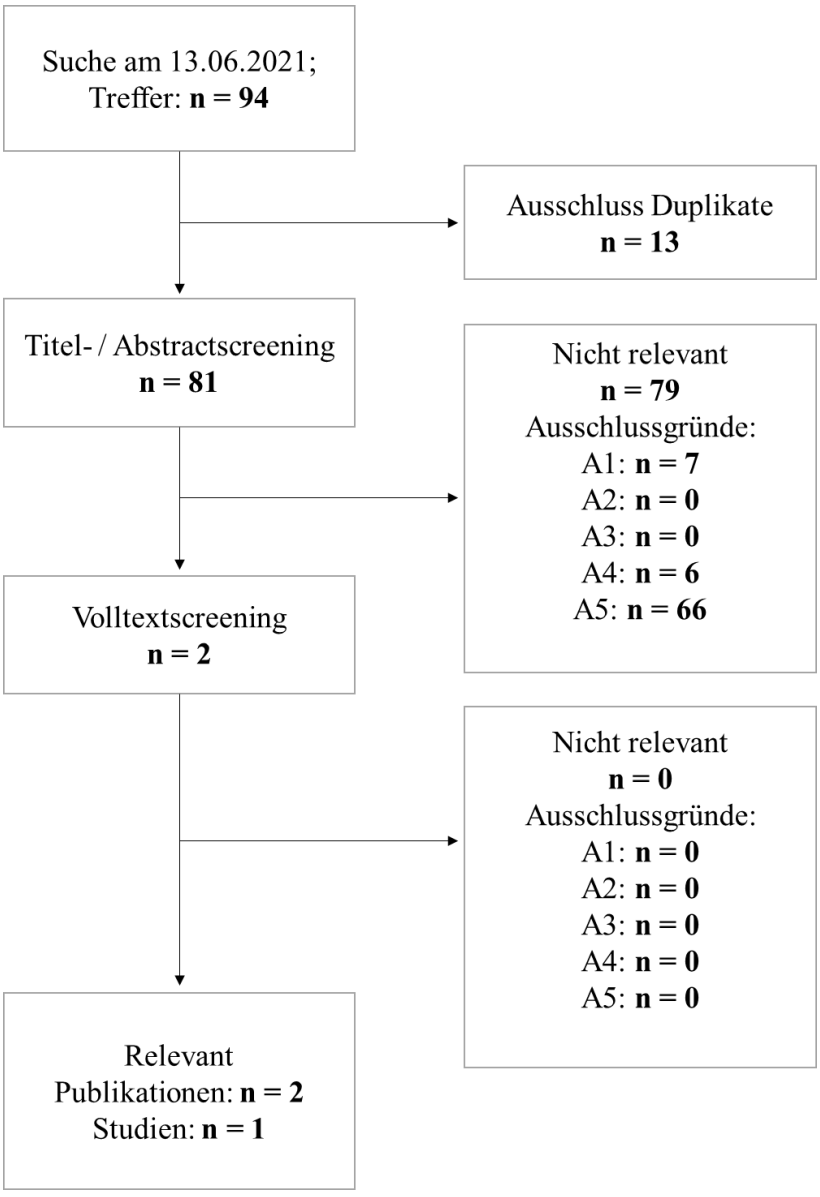


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 13.06.2021. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab insgesamt 94 Treffer, davon 13 Dubletten. Die verbleibenden 81 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gesichtet. Dabei wurden zwei relevante Treffer identifiziert, die sich beide auf die Studie CA209-142 beziehen.

4.3.2.3.1.3 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 Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen 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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CA209-142	ClinicalTrials.gov (NCT02060188) [19] EU-CTR (2013-003939-30) [20]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in Studienregistern wurde am 13.06.2021 durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 19 Treffer. Nur die Studie CA209-142 wurde dabei als eine für das Anwendungsgebiet relevante Studie identifiziert.

Zudem wurde in den Ergebnisdatenbanken Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, https://portal.dimdi.de/amgui-off/) nach Ergebnisberichten zu bereits identifizierten Studien gesucht. Relevante Treffer ergaben sich dadurch nicht.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. 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 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnis-datenbank 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 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach der Studie CA209-142 wurde am 14.06.2021 durchgeführt. Die Suche ergab keine relevanten Treffer.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen 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. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-38: Studienpool – Weitere Untersuchungen 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])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
offen, einarmig						
CA209-142	ja	ja	nein	ja [21]	ja [19, 20]	ja [22]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab konnte eine Studie identifiziert werden, die zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im zugelassenen Anwendungsgebiet geeignet ist. Bei CA209-142 handelt es sich um eine Kohortenstudie, in der Kohorte 2 die für die Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet dMMR/MSI-H mKRK maßgebliche Kohorte ist. Dasselbe gilt somit für die vorliegende Nutzenbewertung. Vorläufige Studienergebnisse dieser Kohorte wurden im Journal of Clinical Oncology publiziert [22]. In diesem Nutzendossier wird der aktuellste Datenschnitt der Studie aus dem Oktober 2020 dargestellt.

4.3.2.3.1.6 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.

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CA209-142 (Kohorte 2)	Kohortenstudie, offen (nur Kohorte 2 relevant für dieses Dossier)	Kohorte 2: Erwachsene mit defizientem DNA-Mismatch-Reparatursystem (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) nach Progress während oder nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinations-chemotherapie bzw. Intoleranz gegenüber dieser Therapie	Population der relevanten Kohorte 2: 119 Patienten	Studiendauer: Patienten wurden grundsätzlich bis zum Krankheits-progress, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität, dem Widerruf der Einverständniserklärung, dem Erreichen des maximalen klinischen Effekts (optional) oder dem Studienende behandelt. Die Studie endet mit dem Abschluss der Follow-Up-Periode für das Überleben bei allen eingeschlossenen Patienten. Datenschnitte: Interimsanalyse vom 23.10.2017 Interimsanalyse vom Oktober 2020 (maßgeblich für die Zulassung und das Nutzendossier)	Ort: Multizentrische Studie an 31 Studienzentren in acht Ländern (Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Irland, Italien, Spanien, USA). Studienbeginn: 12.03.2014 Studienende: Studie läuft noch.	Primärer Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR), bestimmt durch den Prüfarzt Weitere patientenrelevante Endpunkte: Gesamtüberleben (OS); Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS; Lebensqualität bzw. Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30; Verträglichkeit

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab**	***Weitere Behandlungscharakteristika***
CA209-142 (Kohorte 2)	Alle drei Wochen für 4 Dosen: Nivolumab (3 mg/kg) über 60 Minuten in Kombination mit Ipilimumab (1 mg/kg) über 90 Minuten, beide intravenös (i. v.) verabreicht Anschließend alle zwei Wochen, bis zum Progress: Nivolumab (3 mg/kg) über 60 Minuten i. v. verabreicht	Vorbehandlung: Gemäß Einschlusskriterien der Studie mussten die Patienten mit ≥ 1 Behandlungslinie vorbehandelt sein, die mindestens ein Fluoropyrimidin in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan umfasste. Ausgenommen waren Patienten, die einer Chemotherapie aktiv widersprachen. Folgende Vorbehandlungen waren nicht erlaubt: • Kortikosteroide (> 10 mg/Tag Prednison-Äquivalente) oder andere Immunsuppressiva innerhalb der 14 Tage vor erster Verabreichung der Studienmedikation • Jegliche Antikörper oder Wirkstoffe, die spezifisch T-Zell-Kostimulation oder Checkpoint-Signalwege ansprechen, innerhalb der 28 Tage vor erster Verabreichung der Studienmedikation • Chemotherapie, Strahlentherapie, Biologika zur Krebsbehandlung oder experimentelle Therapien innerhalb der 28 Tage vor erster Verabreichung der Studienmedikation

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***MSI-High-Status lokal bestimmt***	***MSI-High-Status zentral bestätigt***
Datenschnitt: 10/2020		
N	119	70
Alter (Jahre)		
N	119	70
Mittelwert	56,6	56,1
Median	58,0	58,5
Min, Max	21, 88	26, 81
Q1, Q3	45,0, 67,0	45,0, 66,0
Standardabweichung	13,8	12,8
Alterskategorien (n (%))		
< 65Jahre	81 (68,1)	50 (71,4)
≥ 65 und < 75 Jahre	27 (22,7)	16 (22,9)
≥ 75 Jahre	11 (9,2)	4 (5,7)
≥ 65 Jahre	38 (31,9)	20 (28,6)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	70 (58,8)	43 (61,4)
Weiblich	49 (41,2)	27 (38,6)

CA209-142	***MSI-High-Status lokal bestimmt***	***MSI-High-Status zentral bestätigt***
Abstammung (n (%))		
Weiß	110 (92,4)	65 (92,9)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (1,7)	2 (2,9)
Asiatisch	3 (2,5)	2 (2,9)
Amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,8)	-
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner	-	-
Andere	3 (2,5)	1 (1,4)
Ethnie (n (%))		
Hispanisch oder Latino	2 (1,7)	2 (2,9)
Nicht hispanisch oder Latino	40 (33,6)	25 (35,7)
Nicht berichtet	77 (64,7)	43 (61,4)
Körpergewicht (kg)		
N	119	70
Mittelwert	73,69	73,33
Median	72,40	70,90
Min; Max	41,0; 136,9	41,0; 136,9
Q1; Q3	60,40; 83,00	60,00; 82,50
Standardabweichung	18,046	19,41
ECOG Perfomance-Status (n (%))		
0	54 (45,4)	26 (37,1)
1	65 (54,6)	44 (62,9)
Raucher-Status (n (%))		
Gegenwärtig/ehemalig	63 (52,9)	38 (54,3)
Niemals	55 (46,2)	31 (44,3)
Unbekannt	1 (0,8)	1 (1,4)
Region (n (%))		
USA/Kanada	34 (28,6)	22 (31,4)
Europe	76 (63,9)	42 (60,0)
Rest der Welt	9 (7,6)	6 (8,6)
Tumorstadium zur initialen Diagnose (n (%))		
Stadium I	0	0
Stadium II	14 (11,8)	9 (12,9)
Stadium III	52 (43,7)	28 (40,0)
Stadium IV	53 (44,5)	33 (47,1)
Tumorstadium zu Studieneinschluss (n (%))		
Stadium I	0	0
Stadium II	0	0
Stadium III	0	0
Stadium IV	119 (100,0)	70 (100,0)
Primäre Tumorlokalisation (n (%))		
Rektum	6 (5,0)	4 (5,7)
Kolon linksseitig	22 (18,5)	13 (18,6)
Kolon rechtsseitig	65 (54,6)	44 (62,9)
Querkolon	15 (12,6)	8 (11,4)
Kolon NNB	1 (0,8)	1 (1,4)
Sigmoid	10 (8,4)	0

CA209-142	***MSI-High-Status lokal bestimmt***	***MSI-High-Status zentral bestätigt***
BRAF/KRAS-Mutationsstatus (n (%))		
KRAS/BRAF Wildtyp	31 (26,1)	19 (27,1)
BRAF mutiert	30 (25,2)	20 (28,6)
KRAS mutiert	44 (37,0)	21 (30,0)
Unbekannt	14 (12,6)	10 (14,3)
Lynch-Syndrom (n (%))		
Ja	36 (30,3)	22 (31,4)
Nein	45 (37,8)	28 (40,0)
Unbekannt	38 (31,9)	20 (28,6)
Methodik MSI-Testung lokal (n (%))		
PCR	43 (36,1)	29 (41,4)
IHC	53 (44,5)	29 (41,4)
PCR/IHC	23 (19,3)	12 (17,1)
Unbekannt	0	0
Resultat MSI-Testung lokal (n (%))		
MSI-H	118 (99,2)	69 (98,6)
MSI-H/MSI-S[a]	1 (0,8)	1 (1,4)
MSI-L	0	0
MSI-S	0	0
Resultat MSI-Testung zentral (n (%))		
MSI-H	69 (58,0)	69 (98,6)
MSI-H/MSI-S	1 (0,8)	1 (1,4)
MSI-L	4 (3,4)	0
MSI-S	23 (19,3)	0
MSI-L/MSI-S	1 (0,8)	0
Nicht berichtet	21 (17,6)	-
Zeit von initialer Diagnose bis zur ersten Dosis		
N	119	70
Median (Min – Max)	1,62 (0,1–19,6)	1,33 (0,1–19,6)
< 1 Jahr	34 (28,6)	21 (30,0)
1 – < 2 Jahre	34 (28,6)	25 (35,7)
2 – < 3 Jahre	21 (17,6)	11 (15,7)
3 – < 4 Jahre	13 (10,9)	5 (7,1)
4 – < 5 Jahre	5 (4,2)	2 (2,9)
≥ 5 Jahre	12 (10,1)	6 (8,6)

a: Aus Analysegründen werden Patienten in dieser Kategorie als MSI-H gemäß lokaler Testung gewertet.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IHC: Immunohistochemie; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Mikrosatelliteninstabilität – Hoch; MSI-L: Mikrosatelliteninstabilität – Niedrig; MSI-S: Mikrosatellitenstabilität (MSS); NNB: nicht näher bestimmt; PCR: Polymerase Kettenreaktion; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil

Tabelle 4-42: Patientenfluss – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***MSI-High-Status lokal bestimmt***	***MSI-High-Status zentral bestätigt***
Patientenfluss		
N	119	70
Noch unter Studienmedikation (n (%))	15 (12,6)	9 (12,9)
Studienmedikation abgeschlossen (n (%))	104 (87,4)	61 (87,1)

CA209-142	***MSI-High-Status lokal bestimmt***	***MSI-High-Status zentral bestätigt***
Gründe, die Behandlung nicht fortzuführen (n (%))		
Krankheitsprogress	38 (31,9)	16 (22,9)
Toxizität der Studienmedikation	17 (14,3)	13 (18,6)
Tod	1 (0,8)	-
UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation	4 (3,4)	-
Abbruch auf Patientenwunsch	8 (6,7)	6 (8,6)
Der Nachbeobachtung verloren gegangen	1 (0,8)	1 (1,4)
Maximaler klinischer Nutzen erreicht	32 (26,9)	23 (32,9)
Patient entspricht den Studienkriterien nicht mehr	1 (0,8)	-
Andere	2 (1,7)	2 (2,9)
Patienten weiter Teil der Studie[a] (n (%))	111 (93,3)	66 (94,3)
Patienten nicht mehr Teil der Studie (n (%))	8 (6,7)	4 (5,7)

a: Umfasst Patienten, die noch behandelt werden sowie Patienten, die nicht mehr behandelt werden und sich in der Nachbeobachtung befinden.

UE: Unerwünschte Ereignisse; MSI: Mikrosatelliteninstabilität

Tabelle 4-43: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***MSI-High-Status lokal bestimmt***	***MSI-High-Status zentral bestätigt***
Behandlungs- und Beobachtungsdauer		
N	119	70
Behandlungsdauer (Monate)		
Mittelwert (Min; Max)	25,24 (0,0; 58;7)	26,58 (0,0; 55,9)
Median	24,90	27,07
> 3 Monate (%)	92 (77,3)	54 (77,1)
> 6 Monate (%)	83 (69,7)	49 (70,0)
> 9 Monate (%)	80 (67,2)	48 (68,6)
> 12 Monate (%)	77 (64,7)	47 (67,1)
Zeit zwischen erster Dosis und letztem bekannten Lebenszeichen (für Patienten, die leben) oder Tod (Monate)		
Mittelwert	40,59	43,51
Median	49,74	50,05
Min; Max	0,1; 63,4	0,1; 63,4
Q1; Q3	23,52; 52,44	44,85; 53,09
Standardabweichung	19,18	18,29
Potentielle Dauer der Zeit in der Studie (Monate)[a]		
Mittelwert	52,67	53,40
Median	50,89	51,25
Min; Max	46,9; 62,7	47,2; 62.6
Q1; Q3	49,22; 53,32	49,45; 60,65
Standardabweichung	4,96	5,29

CA209-142	***MSI-High-Status lokal bestimmt***	***MSI-High-Status zentral bestätigt***
Follow-up-Dauer für Responder per BICR (Monate)[b]		
n	73	47
Mittelwert	37,80	39,85
Median	42,74	43,24
Min; Max	1,9; 60,0	8,9; 60,0
Q1; Q3	28,06; 46,06	32,89; 46,88
Standardabweichung	13,38	11,88

a: Für jeden Patienten berechnet wie folgt: LPLV-Datum (19.08.2020) minus Startdatum Studienmedikation für jeden Patienten
b: Für jeden Responder gemäß BICR berechnet wie folgt: Todesdatum (wenn Patient verstarb) bzw. LPLV-Datum (wenn Patient einen Progress erlitt oder eine Folgetherapie startete) bzw. Datum der letzten Tumorbewertung (wenn Ansprechen anhält) minus Startdatum des Ansprechens

BICR: *blinded independent central review*; LPLV: *Last Patient Last Visit*; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil

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. 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 (d.h. 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.

Studienüberblick

Die Phase-II-Studie CA209-142 ist eine derzeit noch laufende, offene, multizentrische Kohortenstudie mit insgesamt 7 Kohorten, in denen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) entweder mit Nivolumab alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen behandelt werden. Relevant für die Zulassung und Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Kohorte 2, bei der Erwachsene mit dMMR oder MSI-H mKRK mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt werden, nachdem sie einen Progress während oder nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie bzw. Intoleranz gegenüber dieser Therapie entwickelt haben.

Studienziel

Primäres Studienziel von Kohorte 2 der Studie CA209-142 ist die Evaluation der objektiven Ansprechrate (ORR) gemäß Prüfarzt (lokales ORR) bei Patienten mit dMMR bzw. MSI-H mKRK und Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Studienmedikation von Kohorte 2). Darüber hinaus wurden auch der Einfluss der Studienmedikation auf das ORR gemäß *blinded independent central review* (BICR) (zentrales ORR), das progressionsfreie

Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ) und die Verträglichkeit sowie weitere Endpunkte überprüft.

Studiendesign

Bei CA209-142 handelt es sich um eine offene, multizentrische Kohortenstudie der Phase II. Relevant für die Zulassung und die vorliegende Nutzenbewertung ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung ausschließlich Kohorte 2 dieser Studie.

Intervention

Die Patienten wurden in der relevanten Kohorte 2 mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt. Die Dosierung war wie folgt:

- Alle drei Wochen für vier Dosen: Nivolumab (3 mg/kg) über 60 Minuten in Kombination mit Ipilimumab (1 mg/kg) über 90 Minuten, beide intravenös verabreicht
- Anschließend alle zwei Wochen bis zum Progress: Nivolumab (3 mg/kg) über 30 Minuten (bis Protokoll-Amendment 08: über 60 Minuten) intravenös verabreicht

Patientenpopulation

Die untersuchte Patientenpopulation von Kohorte 2 umfasst Erwachsene mit dMMR oder MSI-H mKRK mit Progress während oder nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie bzw. Intoleranz gegenüber dieser Therapie.

Der zum Studieneinschluss notwendige MSI-H-Status wurde gemäß lokaler Regularien in akkreditierten Laboren geprüft und führte zum Einschluss von 119 Patienten in die Studie, anhand derer die Hauptanalyse durchgeführt wurde. Von diesen Patienten wurde der MSI-H-Status bei 70 Patienten durch ein Zentrallabor bestätigt. Diese Subpopulation wurde als Sensitivitätsanalyse separat ausgewertet und ebenfalls in diesem Nutzendossier dargestellt. Bei 28 Patienten wurde der MSI-H-Status zentral nicht bestätigt, bei 21 weiteren Patienten nicht berichtet.

Das metastasierte Krankheitssetting spiegelt sich darin wider, dass bei 100 % der eingeschlossenen Patienten die Krebserkrankung zum Studieneinschluss dem Stadium IV entsprach.

Studiendauer

Die Studie CA209-142 wurde am 12.03.2014 gestartet und läuft zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch, wobei sich mit 104 Patienten (87,4 %) ein Großteil der Patienten der Kohorte 2 bereits im Follow-up befindet und nicht mehr aktiv mit der Studienmedikation behandelt wird. Die mediane Behandlungsdauer lag zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts (Oktober 2020) bei 24,90 Monaten, die mediane Beobachtungsdauer bei 49,74 Monaten.

Patientenrelevante Endpunke

- Gesamtüberleben (OS)
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS
- Krankheitsbedinge Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der in der Kohorte 2 der Studie CA209-142 behandelten Patienten sind in Tabelle 4-41 beschrieben. Die für die Sensitivitätsanalyse herangezogene Population der Patienten mit zentral bestätigtem MSI-H-Status stimmt in ihren Patientencharakteristika mit der Gesamtpopulation mit lokal gestestetem MSI-H-Status in sehr hohem Maße überein, eine hinreichende Vergleichbarkeit beider Populationen ist daher gegeben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von CA209-142 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse der Kohorte 2 der Studie CA209-142 sind vollumfänglich auf den deutschen Vorsorgungskontext übertragbar. Die Studie wurde vorwiegend in Europa (Belgien, Frankreich, Irland, Italien und Spanien) sowie den USA und Kanada durchgeführt. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie entspricht auch die Vortherapie der Patienten dem deutschen Versorgungskontext. So gilt entsprechend der S3-Leitlinie bei Patienten, die für eine intensive Chemotherapie (CT) geeignet sind, eine Zweifachkombination (Doublet) aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil (5-FU) mit Folinsäure oder Capecitabin) mit Irinotecan (d. h. FOLFIRI) oder Oxaliplatin (d. h. FOLFOX) oder eine Dreifachkombination (Triplet) aus einem Fluoropyrimidin mit Irinotecan und Oxaliplatin (d. h. FOLFOXIRI) als Mittel der ersten Wahl, gegebenenfalls unter Hinzunahme eines monoklonalen Antikörpers [23]. Und auch die dokumentierten Folgetherapien der Patienten sind identisch mit den im deutschen Versorgungskontext gemäß S3-Leitlinie relevanten Therapieoptionen (Tabelle 4-44).

Es gibt somit keine Hinweise darauf, dass die Studie nicht übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext sein könnte.

Tabelle 4-44: Folgetherapien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Folgetherapien		
N	119	70
Patienten mit jeglicher Folgetherapie (n (%))	35 (29,4)	17 (24,3)
Radiotherapie (n (%)) Ja Nein	 10 (8,4) 109 (91,6)	 2 (2,9) 68 (97,1)
Chirurgischer Eingriff (n (%)) Ja Nein	 11 (9,2) 108 (90,8)	 8 (11,4) 62 (88,6)
Systemische Therapie (n (%)) Oxaliplatin	24 (20,2) 5 (4,2)	12 (17,1) 3 (4,3)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Irinotecan	9 (7,6)	4 (5,7)
5-FU[a]	10 (8,4)	4 (5,7)
VEGF-Inhibitoren[b]	3 (2,5)	1 (1,4)
EGFR-Inhibitoren[c]	3 (2,5)	3 (4,3)
Regorafenib	6 (5,0)	2 (2,9)
TAS-102[d]	2 (1,7)	1 (1,4)
Immuntherapie (n (%))	5 (4,2)	2 (2,9)
Experimentelle Immuntherapie	1 (0,8)	-
Ipilimumab	1 (0,8)	-
Nivolumab	3 (2,5)	2 (2,9)
Pembrolizumab	1 (0,8)	-
Andere - Experimentelle Therapien (n (%))	4 (3,4)	2 (2,9)
Experimentelle antineoplastische Therapie	4 (3,4)	2 (2,9)
Andere - Chemotherapien (n (%))	6 (5,0)	1 (1,4)
Anastrozol	1 (0,8)	-
Antineoplastisch	1 (0,8)	-
Cisplatin	1 (0,8)	-
Lapatinib	1 (0,8)	1 (1,4)
Mitomycin	1 (0,8)	-
Paclitaxel	1 (0,8)	-
Pertuzumab	1 (0,8)	-
Trastuzumab	2 (1,7)	1 (1,4)
Unbestimmte Folgetherapie (n (%))	9 (7,6)	4 (5,7)
Calciumlevofolinat	1 (0,8)	-
Folinsäure	2 (1,7)	1 (1,4)
Leucovorin	6 (5,0)	3 (4,3)

a: Fluorouracil, Capecitabin
b: Bevacizumab, Aflivercept, Ramucirumab
c: Cetuximab, Panitumumab
d: TAS-102, Tipiracil/Trifluridin

MSI: Mikrosatelliteninstabilität; KI: Konfidenzintervall

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchung 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 4-45: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen 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			
CA209-142	-	nein	nein	nein	ja	ja	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CA209-142 handelt es sich um eine offene Kohortenstudie, bei der nur Kohorte 2 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist. Für Studien mit einem solchen Design wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen, dementsprechend ist gemäß Dossiervorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgesehen.

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.

Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30	Verträglichkeit[a]
CA209-142 Kohorte 2	ja	ja	ja	ja	ja

a: Dargestellt als UE-Hauptkategorien (jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad ≥ 3, schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE, UE von speziellem Interesse (UESI) und immunvermittelte UE)

4.3.2.3.3.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-142 Kohorte 2	Mortalität im Sinne von **Gesamtüberleben (OS)** ist definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Todesdatum. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass sie noch am Leben waren. Das OS wurde kontinuierlich während der Behandlung mit der Studienmedikation und nach Beendigung der Behandlung (alle drei Monate entweder persönlich oder per Telefon) überwacht. Das mediane Überleben und die Überlebensraten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Die **Hauptanalyse** im vorliegenden Dossier bezieht sich – übereinstimmend mit der Zulassung – auf die *All Combination Treated Subjects*-Population (**Gesamtpopulation:** 119 Patienten, *MSI-High-Status lokal bestimmt*). Als **Sensitivitätsanalyse** für dieses Dossier wird die Subpopulation der **Patienten *mit zentral bestätigtem MSI-High-Status*** (70 Patienten) dargestellt. **Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität:** • **Progressionsfreies Überleben (PFS)** PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem ersten dokumentierten Progress bzw. dem Tod aus jeglichem Grund, je nachdem was zuerst eintritt. Bei Patienten, die ohne dokumentierten Progress verstarben, wurde der Todestag als Tag des Progresses gewertet. Patienten ohne Progress und die nicht verstarben, wurden am Tag der letzten auswertbaren Tumorbewertung zensiert. Patienten ohne im Rahmen der Studie erhobene und ausgewertete Tumorbildgebung und die nicht verstarben, wurden am Tag der ersten Dosis der Studienmedikation zensiert. Patienten, die ohne berichteten Progress (inklusive Tod) die Behandlung mit einer Folgetherapie begannen, wurden am Tag der letzten auswertbaren Tumorbewertung vor Erhalt der Folgetherapie zensiert. PFS wurde sowohl gemäß Prüfarzt als auch gemäß BICR ausgewertet und im Dossier dargestellt.

BICR: *blinded independent central review*; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben

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.

Bei CA209-142 handelt es sich um eine offene, einarmige Kohortenstudie mit einer für das vorliegende Dossier relevanten Kohorte (Kohorte 2). Eine Abschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist somit nicht möglich (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2). Auf Endpunktebene ist keine Verzerrung anzunehmen, da es sich beim OS um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt, dessen Erreichen vom Studiendesign unabhängig ist.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progress der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt OS haben könnten, wurden sie erfasst und analysiert (Tabelle 4-44). Da der Anteil der Patienten, die eine Folgetherapie

erhielten, aber insgesamt gering war, ist nicht davon auszugehen, dass die Folgetherapien einen relevanten Einfluss auf die Ergebnissicherheit des OS bezüglich des Zusatznutzens haben.

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.

Tabelle 4-48 Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – Weitere Untersuchungen

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Gesamtüberleben (OS)		
N	119	70
OS Anzahl Ereignisse/Anzahl Patienten (%) Median[a] [95 %-KI]	 35/119 (29,4) N.A. [N.A.; N.A.]	 15/70 (21,4) N.A. [N.A.; N.A.]
3 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 113 95,0 [89,1; 97,7]	 68 97,1 [89,1; 99,3]
6 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 107 89,9 [82,9; 94,1]	 65 92,9 [83,7; 97,0]
9 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 104 87,4 [80,0; 92,2]	 63 90,0 [80,2; 95,1]
12 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 101 84,9 [77,1; 90,2]	 60 85,7 [75,1; 92,0]
18 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 92 77,3 [68,7; 83,8]	 58 82,9 [71,8; 89,9]
24 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 89 74,8 [66,0; 81,6]	 56 80,0 [68,6; 87,6]
30 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 88 74,8 [66,0; 81,6]	 56 80,0 [68,6; 87,6]
36 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 84 71,4 [62,3; 78,6]	 55 78,6 [67,0; 86,5]
42 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 82 70,5 [61,4; 77,9]	 54 78,6 [67,0; 86,5]

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
48 Monate		
n unter Risiko	77	49
Überlebensrate (% [95 %-KI])	70,5 [61,4; 77,9]	78,6 [67,0; 86,5]
52 Monate		
n unter Risiko	32	22
Überlebensrate (% [95 %-KI])	70,5 [61,4; 77,9]	78,6 [67,0; 86,5]

a: Median nach Kaplan-Meier-Methode berechnet

KI: Konfidenzintervall; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, nicht bestimmt; OS: Gesamtüberleben

In der Gesamtpopulation der Kohorte 2 kam es in Bezug auf das OS im Studienverlauf zu 35 Todesfällen (29,4 %); das mediane OS wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts (Oktober 2020) noch nicht erreicht (Tabelle 4-48). Die Überlebensrate lag bei 52 Monaten Studiendauer bei 70,5 %. Diese Ergebnisse waren konsistent mit der Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt); auch hier wurde das mediane OS noch nicht erreicht und die Überlebensrate nach 52 Monaten lag bei 78,6 %.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben sind in Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4 dargestellt.

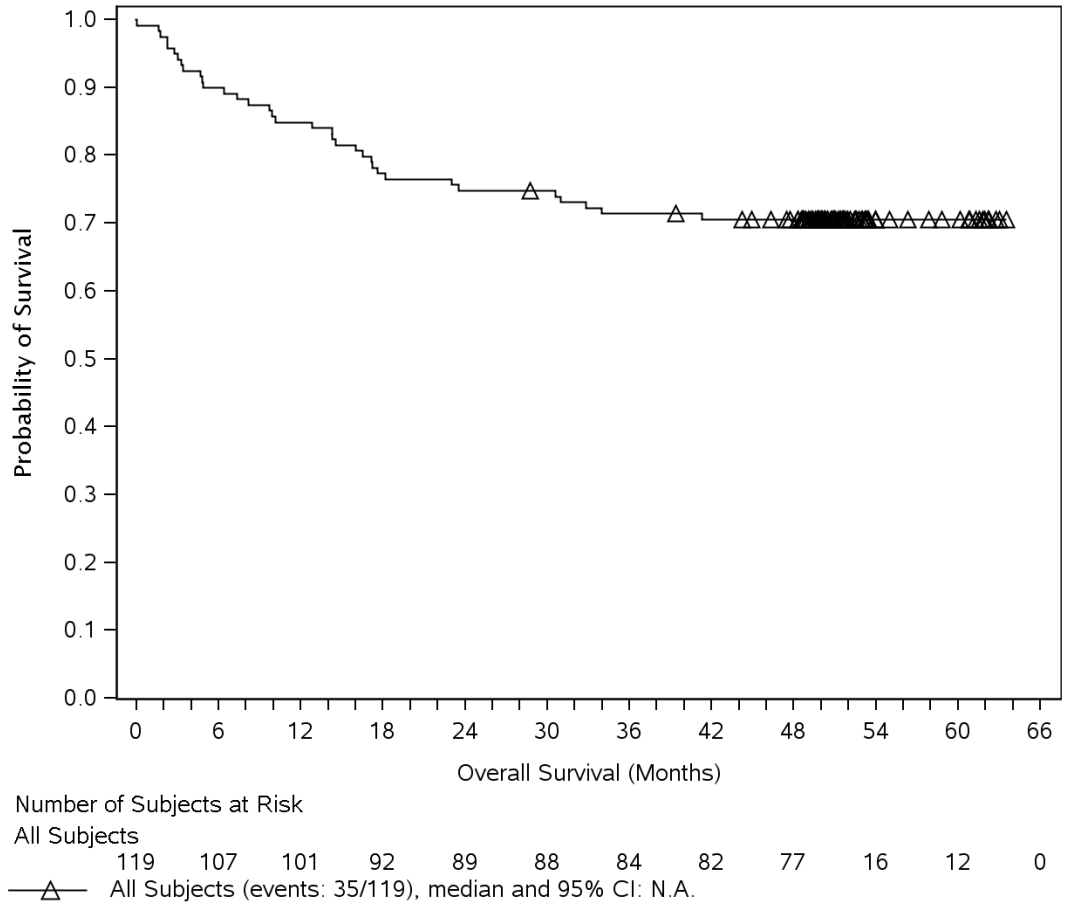


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben in Studie CA209-142 – Gesamtpopulation

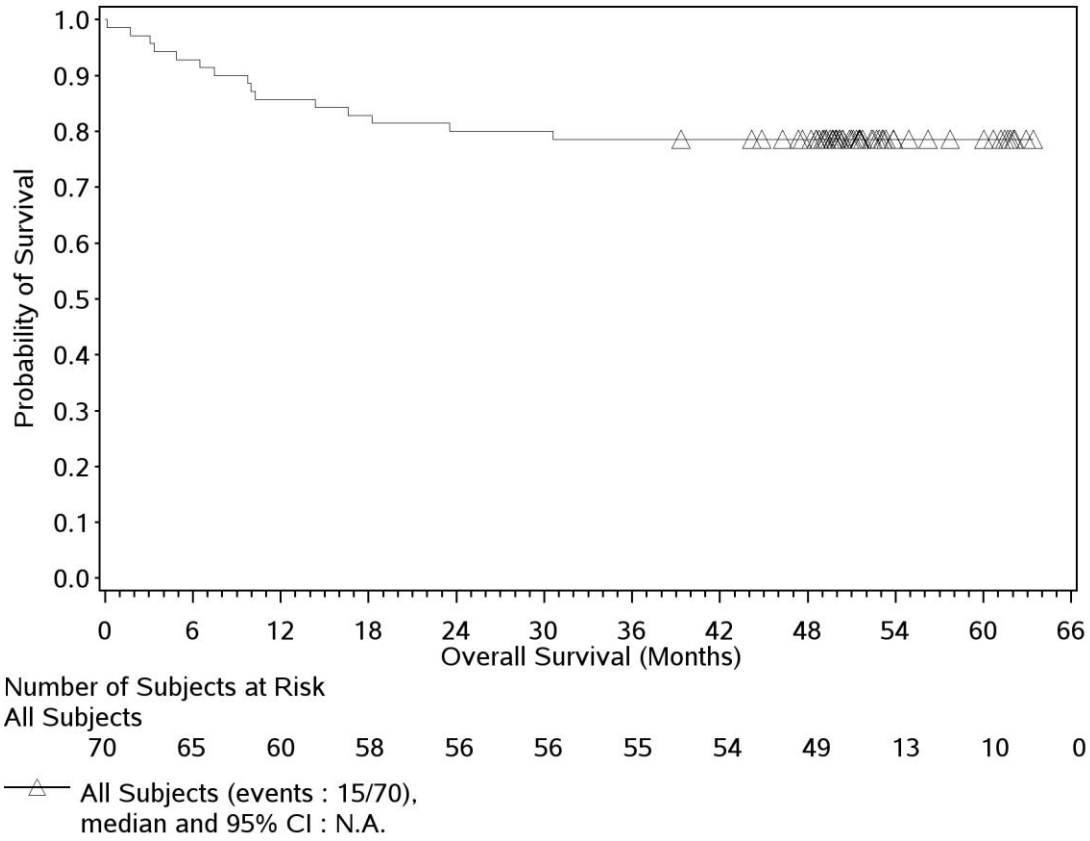


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben in Studie CA209-142 – Sensitivitätsanalyse

Zusammenfassend zeigen die Studienergebnisse zum OS die nachhaltige Wirkung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der untersuchten, schwer kranken mKRK-Patientenpopulation nach Vorbehandlung. Diese Ergebnisse konnten in einem indirekten Vergleich mit Real-World-Daten aus der Flatiron Health-Datenbank in einen Kontext gebracht werden und zeigten die Überlegenheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zVT (Abschnitt 4.3.2.3.3.8.4.1).

Zusatzanalyse

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-49: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität – Progressionsfreies Überleben (PFS) – Weitere Untersuchungen

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***		***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***	
Erhebung	Prüfarzt	BICR	Prüfarzt	BICR
N	119	119	70	70
PFS Anzahl Ereignisse / Anzahl Patienten (%) Median[a] (Monate) [95 %-KI]	 51/119 (42,9) N.A. [38,4; N.A.]	 51/119 (42,9) 56,3 [30,3; N.A.]	 26/70 (37,1) N.A. [44,3; N.A.]	 24/70 (34,3) N.A. [38,9; N.A.]
3 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 94 81,4 [73,1; 87,3]	 94 81,2 [72,8; 87,2]	 56 82,7 [71,5; 89,8]	 58 85,5 [74,7; 91,9]
6 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 86 76,1 [67,3; 82,9]	 87 76,8 [68,0; 83,5]	 53 81,2 [69,8; 88,6]	 53 81,0 [69,5; 88,5]
9 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 84 75,2 [66,3; 82,1]	 81 72,4 [63,2; 79,6]	 52 79,7 [68,1; 87,4]	 51 78,0 [66,1; 86,1]
12 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 80 72,5 [63,4; 79,7]	 79 70,6 [61,3; 78,0]	 50 76,6 [64,6; 85,0]	 50 76,4 [64,4; 84,8]
18 Monate n unter Risiko Überlebensrate [95 %-KI]	 74 69,7 [60,4, 77,3]	 72 66,9 [57,5; 74,7]	 47 75,0 [62,9, 83,7]	 48 76,4 [64,4; 84,8]
24 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 64 63,0 [53,4; 71,2]	 67 63,2 [53,6; 71,3]	 41 68,6 [55,9; 78,3]	 45 71,6 [59,2; 80,9]
30 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 57 61,0 [51,3; 69,4]	 57 60,2 [50,5; 68,6]	 37 66,9 [54,1; 76,9]	 39 68,2 [55,5; 78,1]
36 Monate n unter Risiko Überlebensrate (% [95 %-KI])	 54 60,0 [50,2; 68,4]	 50 56,9 [47,1; 65,6]	 37 66,9 [54,1; 76,9]	 37 66,5 [53,6; 76,6]

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***		***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***	
42 Monate				
n unter Risiko	51	43	36	32
Überlebensrate (% [95 %-KI])	56,6 [46,7; 65,4]	54,5 [44,6; 63,5]	65,1 [52,2; 75,3]	62,8 [49,6; 73,4]
48 Monate				
n unter Risiko	30	23	18	16
Überlebensrate (% [95 %-KI])	52,8 [42,6; 62,0]	54,5 [44,6; 63,5]	58,7 [45,1; 70,0]	62,8 [49,6; 73,4]
52 Monate				
n unter Risiko	9	9	7	8
Überlebensrate (% [95 %-KI])	52,8 [42,6; 62,0]	54,5 [44,6; 63,5]	58,7 [45,1; 70,0]	62,8 [49,6; 73,4]

a: Median nach Kaplan-Meier-Methode berechnet

BICR: *blinded independent central review*; KI: Konfidenzintervall; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, nicht bestimmt

Wie oben gezeigt, wurde das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Zur besseren Abschätzung der Mortalität unter Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde daher ergänzend das PFS analysiert (Gesamtpopulation und Sensitivitätsanalyse MSI-H-Status zentral bestätigt) (Tabelle 4-49).

In der Gesamtpopulation kam es zu 51 relevanten Progress-Ereignissen (42,9 %); das mediane PFS wurde bisher nur gemäß BICR erreicht (56,3 Monate), nicht jedoch für das Prüfarzt-beurteilte PFS. In der Sensitivitätsanalyse (MSI-H zentral bestätigt) kam es bei 37,1 % (Prüfarzt) bzw. 34,3 % (BICR) der Patienten zu einem Ereignis; hier wurde das mediane PFS unabhängig von der Erhebungsart nicht erreicht.

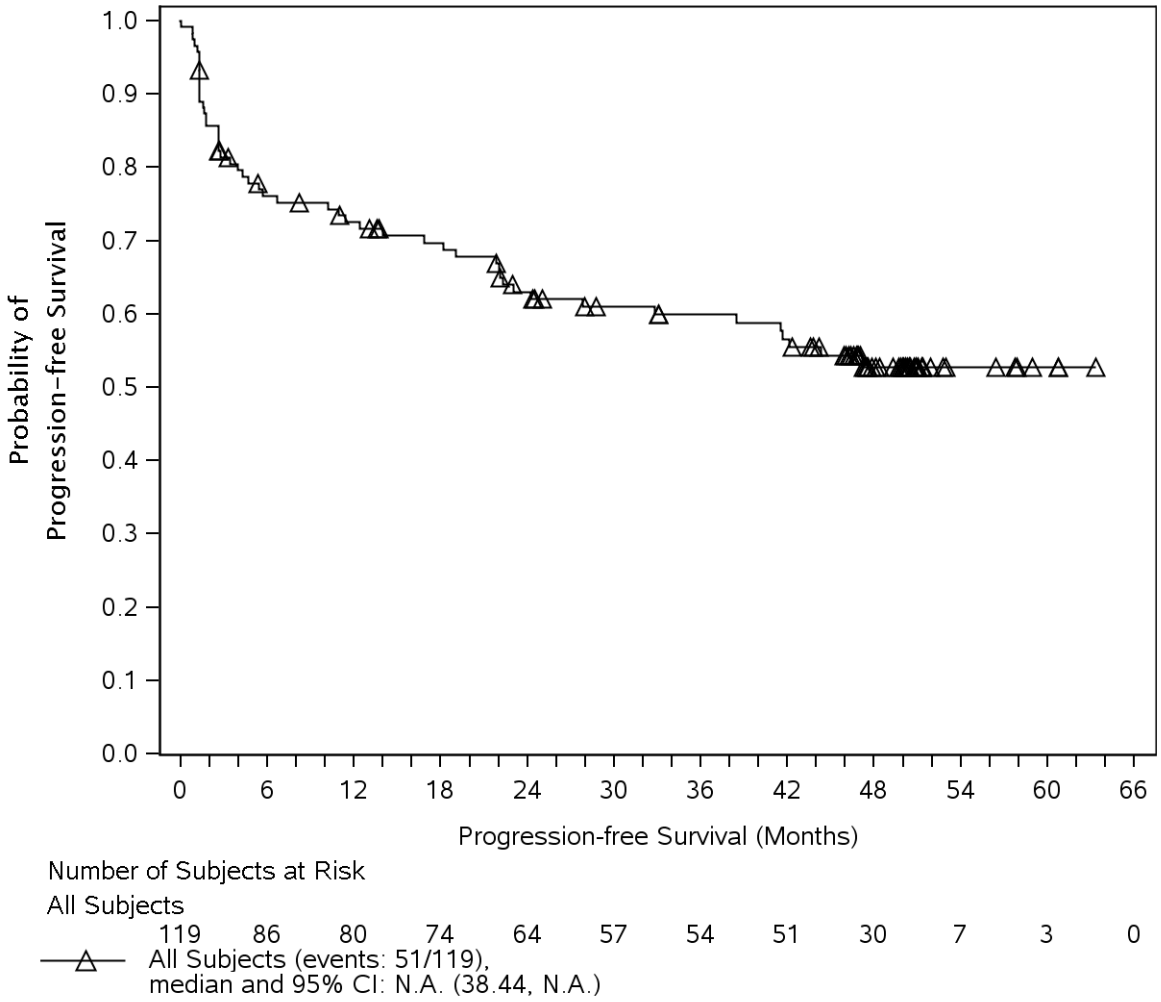


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für das PFS gemäß Prüfarzt in Studie CA209-142 – Gesamtpopulation

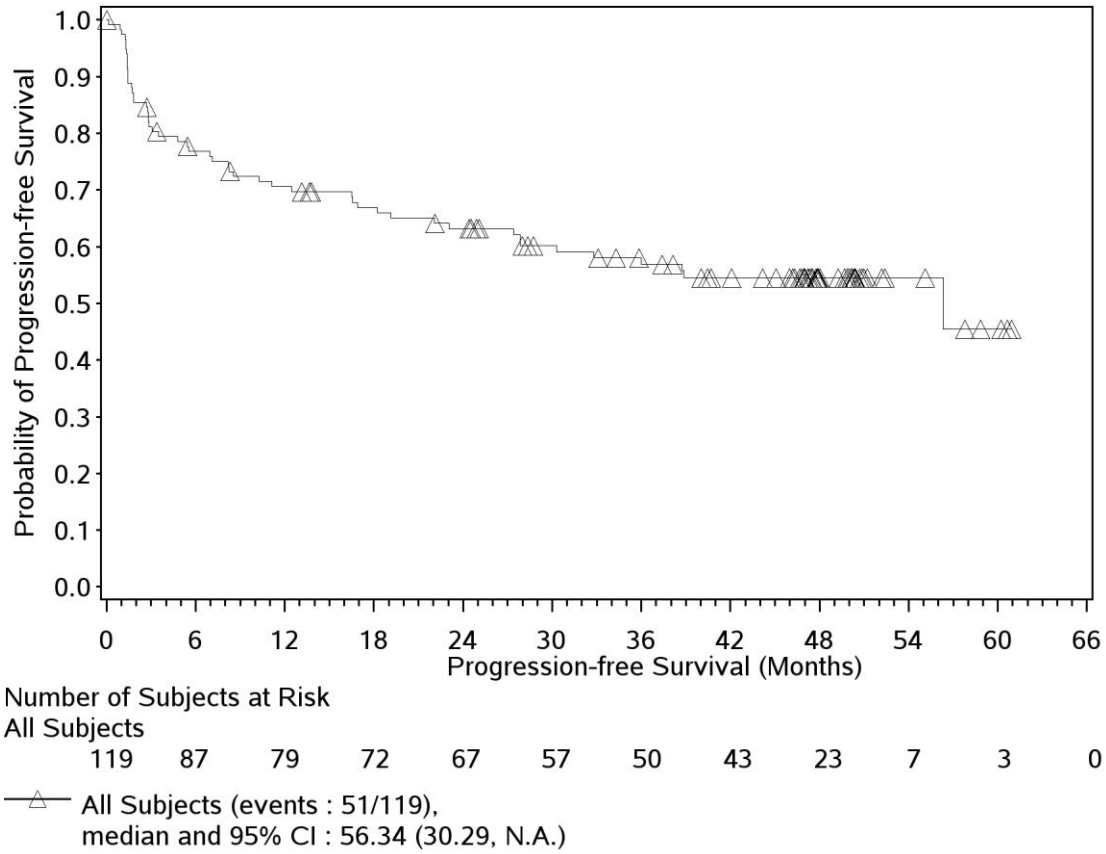


Abbildung 4-6 Kaplan-Meier-Plot für das PFS gemäß BICR in Studie CA209-142 – Gesamtpopulation

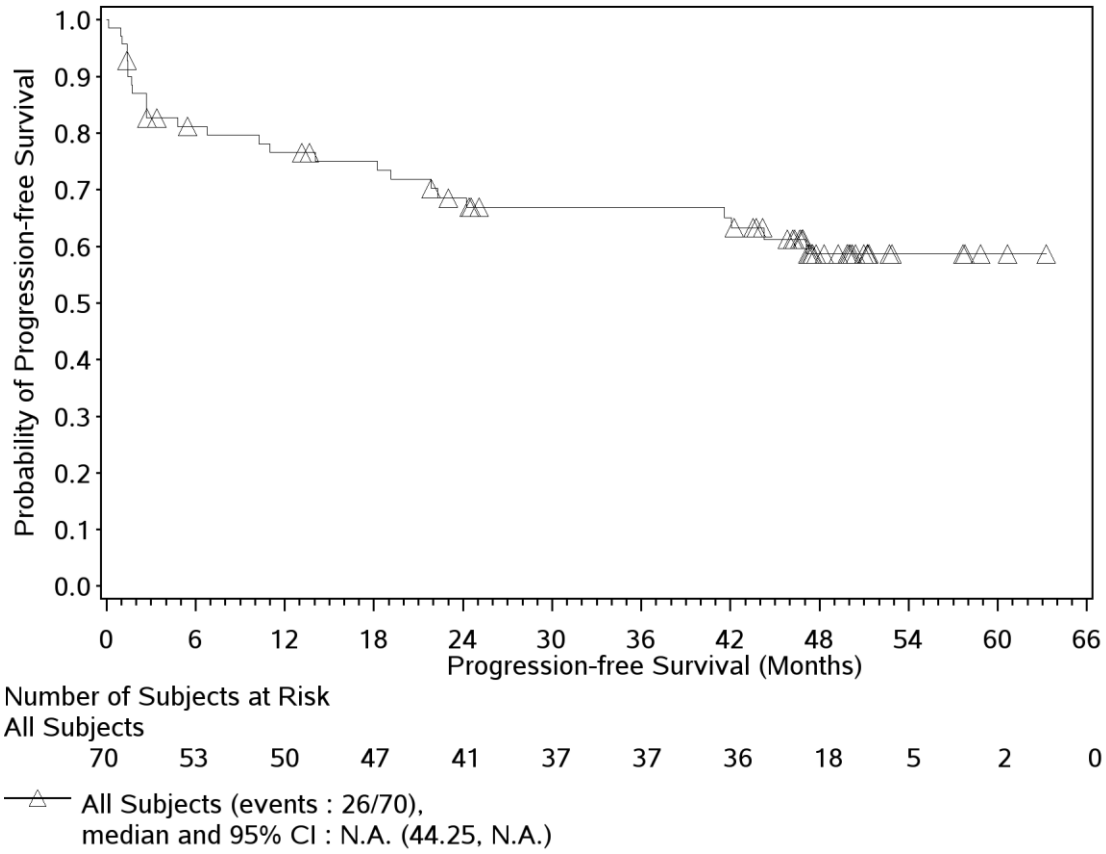


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für das PFS gemäß Prüfarzt in Studie CA209-142 – Sensitivitätsanalyse

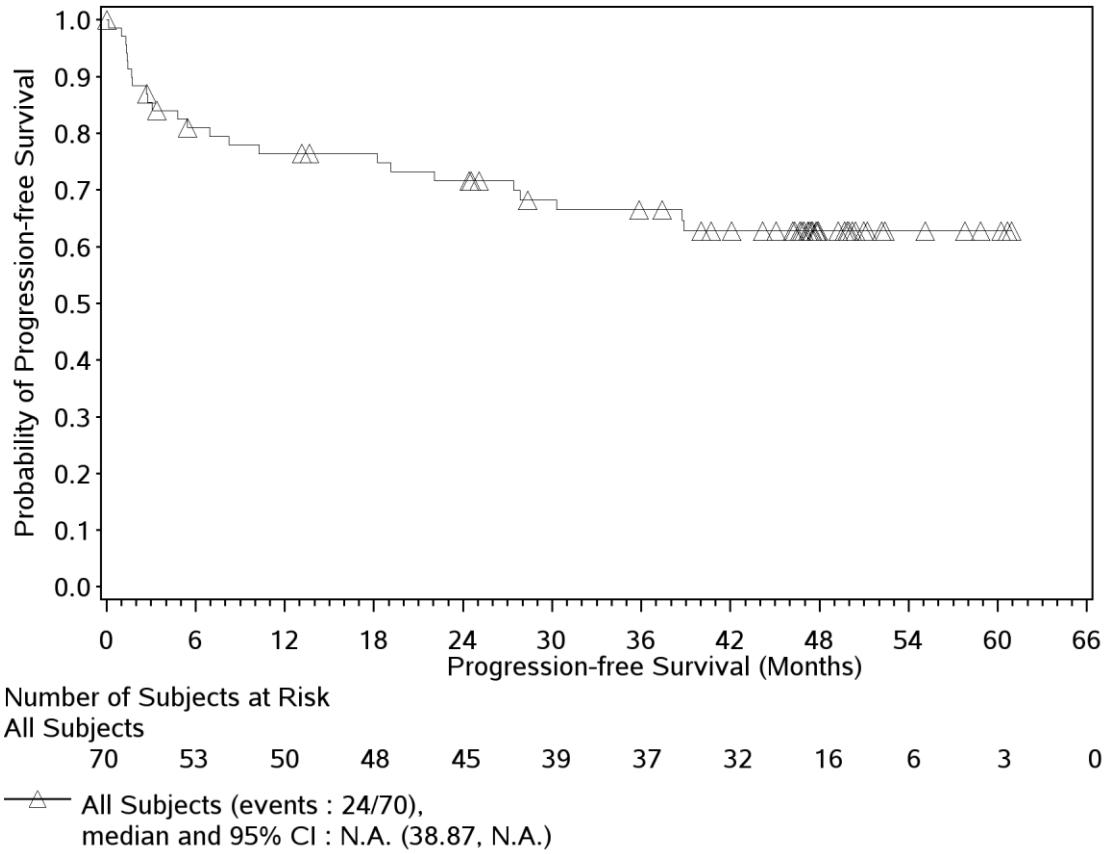


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für das PFS gemäß BICR in Studie CA209-142 – Sensitivitätsanalyse

Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS sind in Abbildung 4-5 und Abbildung 4-7 (Prüfarzt) sowie Abbildung 4-6 und Abbildung 4-8 (BICR) dargestellt. Des Weiteren wurden progressionsfreie Überlebensraten aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet. In der Gesamtpopulation lag die progressionsfreie Überlebensrate zu Monat 52 bei 52,8 % (Prüfarzt) bzw. 54,4 % (BICR); in der Population mit zentral bestätigtem MSI-Status bei 58,7 % (Prüfarzt) und 62,8 % (BICR).

Das sehr lange Gesamtüberleben bzw. die positiven Überlebensraten (siehe oben) zeigen sich somit gleichermaßen im PFS.

4.3.2.3.3.2 Endpunkt Morbidität – Therapieansprechen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Therapieansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-142 Kohorte 2	Das Ansprechen der Patienten auf Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde anhand mehrerer Endpunkte erhoben: • Die **objektive Ansprechrate (*objektive response rate*, ORR**) gemäß Prüfarzt ist der primäre Endpunkt der Studie. Er ist operationalisiert als die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen (*best overall response*, BOR) gemäß RECIST 1.1-Kriterien von entweder vollständigem (*complete response*, CR) oder partiellem Ansprechen (*partial response*, PR) geteilt durch die Anzahl der behandelten Patienten. Die finale Analyse des ORR erfolgt frühestens 6 Monate, nachdem der letzte eingeschlossene Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhielt. ORR = $\frac{N_{CR}+N_{PR}}{N_{behandelt}}$ • Das **beste Gesamtansprechen (*best overall response*, BOR)** gemäß Prüfarzt ist operationalisiert als die beste dokumentierte Klassifizierung des Ansprechens im Zeitraum zwischen der ersten Studiendosis und dem Datum des ersten gemäß RECIST 1.1-Kriterien objektiv dokumentierten Progresses oder dem Datum des Beginns der Folgetherapie, je nachdem was zuerst eintritt. Bei Patienten ohne dokumentierten Progress oder Folgetherapie wurden alle vorliegenden Klassifizierungen des Ansprechens betrachtet. Patienten, die nach Erhalt einer Dosis nicht bewertet wurden oder vor der Bewertung eine Folgetherapie erhielten, wurden als Non-Responder und somit für den Denominator gewertet. • Die **Dauer des objektiven Ansprechens (*duration of objective response*, DOR)** gemäß Prüfarzt wird operationalisiert als die Zeit zwischen dem ersten bestätigten Ansprechen (CR oder PR) bis zum Datum des ersten Tumorprogresses gemäß RECIST 1.1-Kriterien oder dem Tod aus jeglichen Gründen, je nachdem was zuerst eintritt. Patienten, die nicht entweder ein CR oder PR erreichten, wurden für das DOR nicht berücksichtigt. Patienten ohne Progress und die nicht verstarben, wurden am Tag der letzten auswertbaren Tumorbewertung zensiert. • Die **Krankheitskontrollrate (*disease control rate*, DCR)** gemäß Prüfarzt wird operationalisiert als die Anzahl der Patienten mit einer BOR von CR, PR oder stabiler Erkrankung (*stable disease*, SD) über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen geteilt durch die Gesamtzahl der behandelten Patienten. $DCR_{12\ Wochen} = \frac{N_{CR}+N_{PR}+N_{SD}}{N_{behandelt}}$ Die Endpunkte ORR, BOR, DOR und DCR wurden zudem zusätzlich durch ein unabhängiges **BICR (*blinded independent central review*)** ausgewertet und die Ergebnisse ebenfalls in diesem Dossier dargestellt. Die **Hauptanalyse** im vorliegenden Dossier bezieht sich – übereinstimmend mit der Zulassung – auf die *All Combination Treated Subjects*-Population (**Gesamtpopulation:** 119 Patienten, *MSI-High-Status lokal bestimmt*). Als **Sensitivitätsanalyse** für dieses Dossier wird die Subpopulation der **Patienten *mit zentral bestätigtem MSI-High-Status*** (70 Patienten) dargestellt.

BOR: *best overall response* (bestes Gesamtansprechen); BICR: *blinded independent central review*; CR: *complete response* (Vollständiges Ansprechen); DCR: *disease control rate* (Krankheitskontrollrate); DOR: *duration of response* (Dauer des Ansprechens): PD: *progressive disease* (Fortschreitende Erkrankung); PR: *partial response* (Partielles Ansprechen); SD: *stable disease* (Stabile Erkrankung)

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.

Bei CA209-142 handelt es sich um eine offene, einarmige Kohortenstudie mit einer für das vorliegende Dossier relevanten Kohorte. Eine Abschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist somit nicht möglich (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2). Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Ergebnisse des Ansprechens wurden neben der Auswertung des Prüfarztes zusätzlich durch das unabhängig BICR bestätigt. Aufgrund des Studiendesigns kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt nicht bewertet werden.

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.

Tabelle 4-51: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Therapieansprechen – Weitere Untersuchungen

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***		***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***	
Erhebung	Prüfarzt	BICR	Prüfarzt	BICR
N	119		70	
BOR[a] (n (%) [95 %-KI])				
CR	15 (12,6) [7,2; 19,9]	24 (20,2) [13,4; 28,5]	12 (17,1) [9,2; 28,0]	18 (25,7) [16,0; 37,6]
PR	62 (52,1) [42,8; 61,3]	49 (41,2) [32,2; 50,6]	37 (52,9) [40,6; 64,9]	29 (41,4) [29,8; 53,8]
SD	25 (21,0)	27 (22,7)	12 (17,1)	14 (20,0)
PD	14 (11,8)	14 (11,8)	7 (10,0)	6 (8,6)
UTD	3 (2,5)	5 (4,2)	2 (2,9)	3 (4,3)
ORR[b] (n (%) [95 %-KI])	77/119 (64,7) [55,4; 73,2]	73/119 (61,3) [52,0; 70,1]	49/70 (70,0) [57,9; 80,4]	47/70 (67,1) [54,9; 77,9]
DCR[c] (n (%) [95 %-KI])	96/119 (80,7) [72,4; 87,3]	98/119 (82,4) [74,3; 88,7]	56/70 (80,0) [68,7; 88,6]	59/70 (84,3) [73,6; 91,9]
DOR (Monate)				
Min; Max[d]	1,4+; 58,0+	1,9; 58,0+	1,4+; 58,0+	2,6+; 58,0+
Median[e] [95 %-KI]	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
n Ereignisse / n Responder (%)	17/77 (22,1)	13/73 (17,8)	9/49 (18,4)	6/47 (12,8)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***		***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***	
Patienten mit anhaltendem Ansprechen[f] (n (%))	37 (48,1)	31 (42,5)	24 (49,0)	22 (46,8)

a: Gemäß RECIST 1.1-Kriterien, Bestätigung des Ansprechens notwendig
b: CR+PR
c: CR+PR+SD (für mindestens 12 Wochen)
d: Symbol "+" zeigt einen indizierten Wert an
e: Median bestimmt mittels Kaplan-Meier-Methode
f: Anhaltendes Ansprechen schließt Responder ein, die zum Zeitpunkt der Analyse keinen Progress und keine Folgetherapie initiiert haben. Responder, die innerhalb der 8 (bei Patienten, die sich noch in den ersten 24 Wochen der Nachbeobachtung befanden) bzw. 14 Wochen vor dem Data-Cutoff-Datum zensiert wurden, sind ausgeschlossen.
BOR: *best overall response* (bestes Gesamtansprechen); BICR: *blinded independent central review*; CR: c*omplete response* (Vollständiges Ansprechen); DCR: *disease control rate* (Krankheitskontrollrate); DOR: *duration of response* (Dauer des Ansprechens); KI: Konfidenzintervall; PD: *progressive disease* (Fortschreitende Erkrankung); PR: *partial response* (Partielles Ansprechen); SD: *stable disease* (Stabile Erkrankung), UTD: *unable to determine* (nicht bestimmbar)

Die Patienten der Kohorte 2 in der Studie CA209-142 zeigten ein sehr gutes Ansprechen auf die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Tabelle 4-51).

In der Gesamtpopulation zeigten gemäß BICR 61,3 % der Patienten ein objektives Ansprechen (ORR); in der Population mit zentral bestätigtem MSI-High-Status wurde eine ORR von 67,1 % ermittelt. Entsprechend wurde eine Krankheitskontrollrate (DCR) von 82,4 bzw. 84,3 % der Patienten erreicht, d. h. die Mehrheit der Patienten wies ein gleichbleibendes oder sich sogar verbesserndes Krankheitsbild über mindestens 12 Wochen auf. Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.

Zusammenfassend zeigen die Studienergebnisse zum Therapieansprechen eine langanhaltende Wirksamkeit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in einer Patientenpopulation, die generell durch schnelles Therapieversagen geprägt ist.

4.3.2.3.3.3 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D -VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-142	Der EQ-5D-VAS erfasst den vom Patienten selbsteingestuften Gesundheitszustand anhand einer vertikalen, visuellen Analogskala (VAS) mit 100 Punkten (0 = schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand, 100 = bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Eine Score-Differenz von 7, 10 und 15 Punkten für den EQ-5D-VAS werden als Schätzwerte für die MID verwendet. Anhand der MIDs wurden Responder-Analysen durchgeführt und in diesem Dossier dargestellt. Dabei wurde eine Verbesserung oder Verschlechterung des EQ-5D VAS im Zeitraum zwischen Gabe der ersten Studienmedikation und dem letzten auswertbaren Zeitpunkt inkl. Follow-up analysiert. Die **Hauptanalyse** im vorliegenden Dossier bezieht sich – übereinstimmend mit der Zulassung – auf die *All Combination Treated Subjects*-Population (**Gesamtpopulation:** 119 Patienten, *MSI-High-Status lokal bestimmt*). Als **Sensitivitätsanalyse** für dieses Dossier wird die Subpopulation der **Patienten *mit zentral bestätigtem MSI-High-Status*** (70 Patienten) dargestellt.
MID: *minimal important difference*; VAS: *visual analogue scale*	

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.

Bei CA209-142 handelt es sich um eine offene, einarmige Kohortenstudie mit einer für das vorliegende Dossier relevanten Kohorte. Eine Abschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist somit nicht möglich (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2).

Der Endpunkt wurde aufgrund des Studiendesigns nicht verblindet erhoben. Das Wissen über die Art der angewendeten Therapie kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der EQ-5D ist ein validiertes Instrument. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des Studiendesigns kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt nicht bewertet werden.

Die Rücklaufquoten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-53 dargestellt. Sie betrugen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Sensitivitätsanalyse bis einschließlich Woche 217 durchgehend ≥ 70 %. Im Survival-Follow-Up betrug die Rücklaufquote jeweils 100 %.

Tabelle 4-53: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in Studie CA209-142

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Datenschnitt: 10/2020		
Anzahl Patienten mit Baseline-Werten (n/N (%))	112/119 (94,1)	64/70 (91,4)
Anzahl Patienten mit Baseline- und ≥ 1 Post-Baseline-Werten (n/N (%))	106/119 (89,1)	62/70 (88,6)
Rücklaufquote (Anzahl der auswertbaren Patienten / Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung) nach Auswertungszeitpunkt (n (%))		
Baseline	112/119 (94,1)	64/70 (91,4)
Woche 7	99/110 (90,0)	56/65 (86,2)
Woche 13	85/97 (87,6)	46/56 (82,1)
Woche 19	78/90 (86,7)	44/54 (81,5)
Woche 25	78/85 (91,8)	46/51 (90,2)
Woche 31	69/82 (84,1)	41/48 (85,4)
Woche 37	70/81 (86,4)	41/48 (85,4)
Woche 43	74/80 (92,5)	45/48 (93,8)
Woche 49	66/78 (84,6)	41/47 (87,2)
Woche 55	67/76 (88,2)	39/46 (84,8)
Woche 61	64/73 (87,7)	39/46 (84,8)
Woche 67	63/71 (88,7)	41/46 (89,1)
Woche 73	60/70 (85,7)	37/45 (82,2)
Woche 79	60/69 (87,0)	39/44 (88,6)
Woche 85	57/68 (83,8)	37/43 (86,0)
Woche 91	56/68 (82,4)	37/43 (86,0)
Woche 97	54/65 (83,1)	33/41 (80,5)
Woche 103	54/65 (83,1)	35/42 (83,3)
Woche 109	50/61 (82,0)	31/38 (81,6)
Woche 115	51/58 (87,9)	30/36 (83,3)
Woche 121	48/55 (87,3)	30/34 (88,2)
Woche 127	39/54 (72,2)	24/34 (70,6)
Woche 133	45/53 (84,9)	29/33 (87,9)
Woche 139	50/53 (94,3)	31/33 (93,9)
Woche 145	44/49 (89,8)	30/32 (93,8)
Woche 151	43/49 (87,8)	28/32 (87,5)
Woche 157	45/48 (93,8)	29/31 (93,5)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Woche 163	38/43 (88,4)	24/27 (88,9)
Woche 169	35/40 (87,5)	21/25 (84,0)
Woche 175	32/39 (82,1)	21/25 (84,0)
Woche 181	28/36 (77,8)	19/23 (82,6)
Woche 187	25/32 (78,1)	14/20 (70,0)
Woche 193	25/27 (92,6)	17/18 (94,4)
Woche 199	20/26 (76,9)	13/17 (76,5)
Woche 205	19/23 (82,6)	13/16 (81,3)
Woche 211	16/21 (76,2)	11/15 (73,3)
Woche 217	14/15 (93,3)	8/9 (88,9)
Woche 223	7/11 (63,6)	5/8 (62,5)
Woche 229	5/9 (55,6)	5/6 (83,3)
Woche 235	3/4 (75,0)	2/3 (66,7)
Woche 241	2/3 (66,7)	1/2 (50,0)
Woche 247	1/1 (100,0)	0/0 (0,0)
Woche 253	1/1 (100,0)	0/0 (0,0)
Woche 259	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)
Woche 265	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Follow-Up 1	47/101 (46,5)	26/60 (43,3)
Follow-Up 2	47/89 (52,8)	34/54 (63,0)
Survival Follow-Up 1	18/18 (100,0)	9/9 (100,0)
Survival Follow-Up 2	15/15 (100,0)	9/9 (100,0)
Survival Follow-Up 3	14/14 (100,0)	8/8 (100,0)
Survival Follow-Up 4	16/16 (100,0)	9/9 (100,0)
Survival Follow-Up 5	11/11 (100,0)	6/6 (100,0)
Survival Follow-Up 6	10/10 (100,0)	6/6 (100,0)
Survival Follow-Up 7	6/6 (100,0)	5/5 (100,0)
Survival Follow-Up 8	6/6 (100,0)	4/4 (100,0)
Survival Follow-Up 9	4/4 (100,0)	2/2 (100,0)
Survival Follow-Up 10	6/6 (100,0)	5/5 (100,0)
Survival Follow-Up 11	4/4 (100,0)	3/3 (100,0)
Survival Follow-Up 12	5/5 (100,0)	4/4 (100,0)
Survival Follow-Up 13	5/5 (100,0)	4/4 (100,0)
Survival Follow-Up 14	3/3 (100,0)	3/3 (100,0)
Survival Follow-Up 15	3/3 (100,0)	3/3 (100,0)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Survival Follow-Up 16	3/3 (100,0)	3/3 (100,0)
Survival Follow-Up 17	3/3 (100,0)	3/3 (100,0)
Survival Follow-Up 18	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Survival Follow-Up 19	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Survival Follow-Up 20	2/2 (100,0)	2/2 (100,0)

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.

Tabelle 4-54: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – EQ-5D – Weitere Untersuchungen

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Datenschnitt: 10/2020		
N	119	70
EQ-5D VAS (MID = 7)		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	74/106 (69,8)	43/62 (69,4)
Stabil	15/106 (14,2)	8/62 (12,9)
Verschlechterung	53/106 (50,0)	30/62 (48,4)
EQ-5D VAS (MID = 10)		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	74/106 (69,8)	43/62 (69,4)
Stabil	16/106 (15,1)	9/62 (14,5)
Verschlechterung	50/106 (47,2)	27/62 (43,5)
EQ-5D VAS (MID = 15)		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	61/106 (57,5)	37/62 (59,7)
Stabil	27/106 (25,5)	16/62 (25,8)
Verschlechterung	39/106 (36,8)	18/62 (29,0)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

MID: *minimal important difference*

Für den EQ-5D wurden verschiedene Responder-Analysen durchgeführt (Tabelle 4-54).

In der Gesamtpopulation wurde bei einer MID von 7 Punkten bei 69,8 % der Patienten eine Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß des EQ-5D VAS festgestellt. Bei 50 % der Patienten kam es zu einer Verschlechterung. Die Addition dieser beiden Werte überschreitet

100 %, da Patienten im Laufe der Studie sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen erfahren konnten.

Ergänzend wurden Responder-Analysen für eine MID von 10 bzw. 15 Punkten durchgeführt. Die Ergebnisse der Responderauswertung mit einer MID von 10 Punkten zeigte nur minimale Abweichungen zur Analyse mit einer MID von 7 Punkten. Mit einer MID von 15 Punkten konnte bei 57,5 % der Patienten eine Verbesserung auf der VAS beobachtet werden, bei 36,8 % kam es zu einer Verschlechterung.

Die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation ließen sich in den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse ebenfalls beobachten.

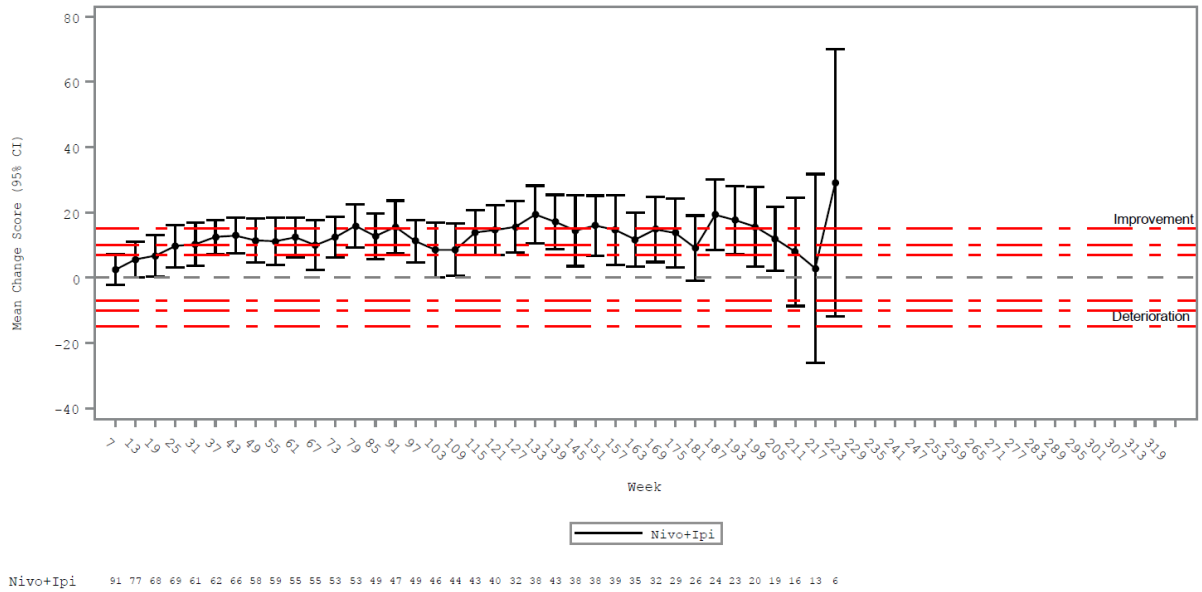


Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die VAS des EQ-5D aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

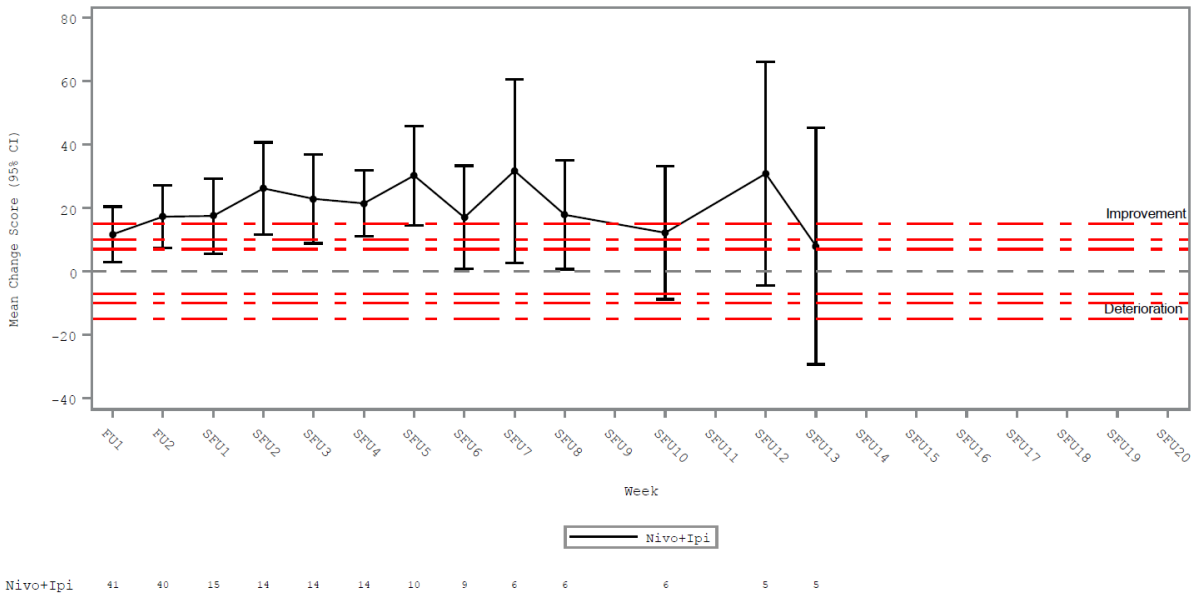


Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die VAS des EQ-5D aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation – Follow-Up

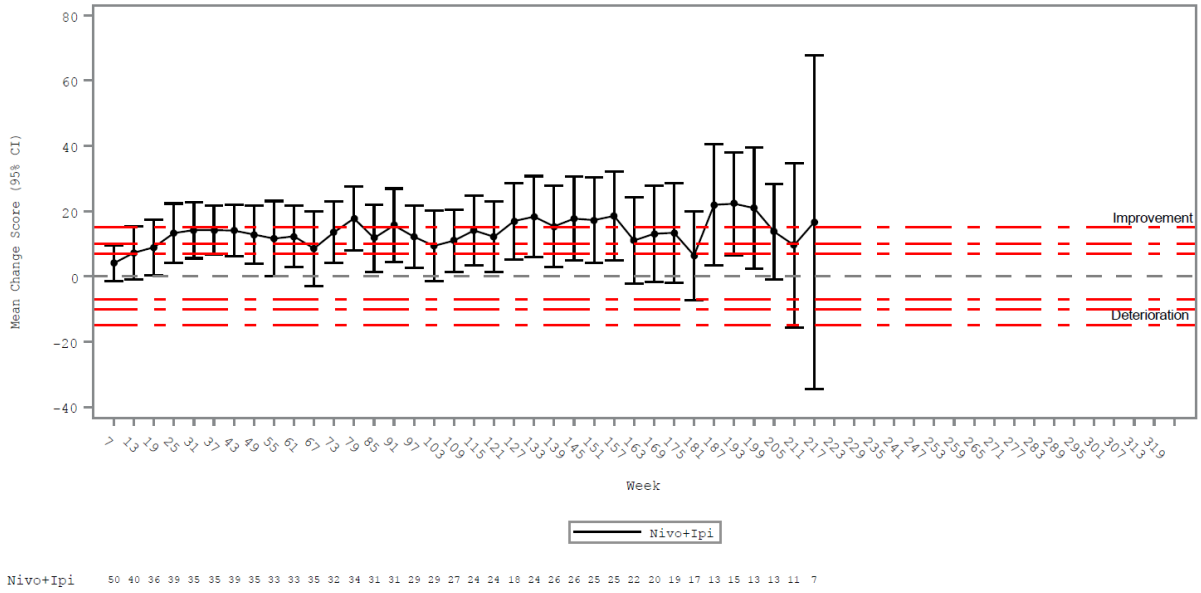


Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die VAS des EQ-5D aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)

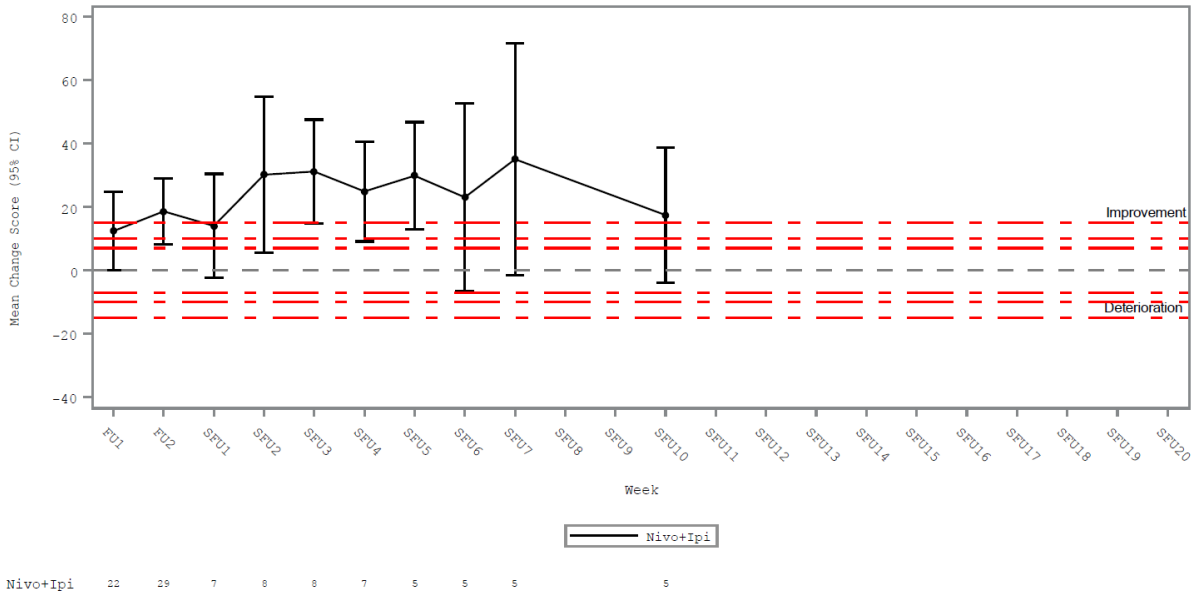


Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die VAS des EQ-5D aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt) – Follow-Up

Die Veränderung des EQ-5D VAS über die Zeit im Vergleich zur Baseline ist in Abbildung 4-9, Abbildung 4-10, Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12 dargestellt – sowohl für die Gesamtpopulation und die Sensitivitätsanalyse als auch die Zeiträume von Baseline bis Woche 217 und dem Follow-up. Dabei sind in allen Fällen anhaltende Verbesserungen gegenüber den Baseline-Werten festzustellen.

4.3.2.3.3.4 Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-142	Die krankheitsbedingten Symptome wurde anhand des *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30-Fragebogens in Version 3 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Items und besteht aus Multi-Item- und Einzelskalen. Diese umfassen • fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, koknitive Funktion, soziale Funktion), • drei Symptomskalen (Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz), • eine globale Gesundheitsstatus/Lebensqualitätsskala und • sechs Einzelitems (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten).

Die Verlässlichkeit und Validität des EORTC QLQ-C30 ist über verschiedene sprachlich-kulturelle Gruppen hinweg konsistent.

Mit Ausnahme des globalen Gesundheitsstatus und den globalen Lebensqualitätsitems, für die eine 7-Punkte-Likert-Skala verwendet wurde, wurden alle Antworten des Fragebogens anhand einer kategoriellen 4-Punkte-Skala von 1 (trifft überhaupt nicht zu) bis 4 (trifft sehr zu) erhoben. Der Fragebogen wurde anhand des im EORTC QLQ-C30-Handbuch beschriebenen Algorithmus ausgewertet, die Punkteeinteilung geschah wie folgt.

Symptomskalen/Items (Aspekte der Lebensqualität werden im folgenden Abschnitt betrachtet):

- Ermüdung: ((Q10+Q12+Q18)/3-1)/3*100
- Übelkeit und Erbrechen: ((Q14+Q15)/2-1)/3*100
- Schmerz: ((Q9+Q19)/2-1)/3*100
- Atemnot: (Q8-1)/3*100
- Schlaflosigkeit: (Q11-1)/3*100
- Appetitlosigkeit: (Q13-1)/3*100
- Obstipation: (Q16-1)/3*100
- Diarrhö: (Q17-1)/3*100
- Finanzielle Schwierigkeiten: (Q28-1)/3*100

Dabei bedeutet ein hoher Score bei den Symptomskalen/Items ein hohes Maß an Symptomen oder Schwierigkeiten.

Fehlende Werte wurden ersetzt. Hierfür wurde angenommen, dass der Wert der fehlenden Items dem mittleren Wert aller vorhandenen Items einer Skala entsprach, in der mindestens die Hälfte aller Items ausgefüllt worden war. Eine Skala, in der weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden war, wurde als fehlend behandelt. Diese Methode ist im Score-Handbuch vorgeschlagen. Ein Fragebogen wurde als eingegangen angesehen, wenn mindestens eine der 15 Skalen ausgefüllt worden war (nach Imputation).

Alle Fragebögen, die zur Baseline und während der Studie vervollständigt wurden, wurden gemäß der prädefinierten Zeitfenster einem bestimmten Zeitpunkt zugeordnet und in die Analyse eingeschlossen. Für den Fall, dass für einen Patienten innerhalb eines Zeitfensters zwei Fragebögen vorlagen, wurde derjenige verwendet, der näher am prädefinierten Zeitpunkt lag. Bei gleichem zeitlichen Abstand wurde der zuletzt ausgefüllte Fragebogen verwendet. Sollte in einem bestimmten Zeitfenster kein Fragebogen vorliegen, wurde die Beobachtung für diesen Zeitpunkt als fehlend eingestuft.

Eine Score-Differenz von 10 bzw. 15 Punkten wird als Schätzwert der MID für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 verwendet.

Mit Hilfe dieser MIDs wurden Responder-Analysen für alle Subskalen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt und in diesem Dossier dargestellt. Dabei wurde eine Verbesserung oder Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 im Zeitraum zwischen Gabe der ersten Studienmedikation und dem letzten auswertbaren Zeitpunkt inkl. Follow-up analysiert.

Die **Hauptanalyse** im vorliegenden Dossier bezieht sich – übereinstimmend mit der Zulassung – auf die *All Combination Treated Subjects*-Population (**Gesamtpopulation:** 119 Patienten, *MSI-High-Status lokal bestimmt*).

Als **Sensitivitätsanalyse** für dieses Dossier wird die Subpopulation der **Patienten *mit zentral bestätigtem MSI-High-Status*** (70 Patienten) dargestellt.

EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer;* MID: minimal important difference

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.

Bei CA209-142 handelt es sich um eine offene, einarmige Kohortenstudie mit einer für das vorliegende Dossier relevanten Kohorte und eine Abschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist somit nicht möglich (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2).

Der Endpunkt wurde aufgrund des Studiendesigns nicht verblindet erhoben. Das Wissen über die Art der angewendeten Therapie kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des Studiendesigns kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt nicht bewertet werden.

Die Rücklaufquoten zu den verschienden Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-56 dargestellt. Sie betrugen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Sensitivitätsanalyse bis einschließlich Woche 217 durchgehend ≥ 70 %.

Tabelle 4-56: Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in Studie CA209-142

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Datenschnitt: 10/2020		
Anzahl Patienten mit Baseline-Werten (n/N (%))	115/119 (96,6)	66 / 70 (94,3)
Anzahl Patienten mit Baseline- und ≥ 1 Post-Baseline-Werten (n/N (%))	109/119 (91,6)	64 / 70 (91,4)
Rücklaufquote (Anzahl der auswertbaren Patienten / Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung) nach Auswertungszeitpunkt (n (%))		
Baseline	115/119 (96,6)	66/70 (94,3)
Woche 7	102/110 (92,7)	59/65 (90,8)
Woche 13	87/97 (89,7)	48/56 (85,7)
Woche 19	80/90 (88,9)	46/54 (85,2)
Woche 25	79/85 (92,9)	47/51 (92,2)
Woche 31	69/82 (84,1)	41/48 (85,4)
Woche 37	70/81 (86,4)	41/48 (85,4)
Woche 43	75/80 (93,8)	45/48 (93,8)
Woche 49	66/78 (84,6)	41/47 (87,2)
Woche 55	67/76 (88,2)	39/46 (84,8)
Woche 61	65/73 (89,0)	39/46 (84,8)
Woche 67	63/71 (88,7)	41/46 (89,1)
Woche 73	60/70 (85,7)	37/45 (82,2)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Woche 79	59/69 (85,5)	39/44 (88,6)
Woche 85	57/68 (83,8)	37/43 (86,0)
Woche 91	56/68 (82,4)	37/43 (86,0)
Woche 97	56/65 (86,2)	34/41 (82,9)
Woche 103	54/65 (83,1)	35/42 (83,3)
Woche 109	50/61 (82,0)	31/38 (81,6)
Woche 115	51/58 (87,9)	30/36 (83,3)
Woche 121	48/55 (87,3)	30/34 (88,2)
Woche 127	39/54 (72,2)	24/34 (70,6)
Woche 133	45/53 (84,9)	29/33 (87,9)
Woche 139	50/53 (94,3)	31/33 (93,9)
Woche 145	44/49 (89,8)	30/32 (93,8)
Woche 151	43/49 (87,8)	28/32 (87,5)
Woche 157	44/48 (91,7)	28/31 (90,3)
Woche 163	39/43 (90,7)	25/27 (92,6)
Woche 169	35/40 (87,5)	21/25 (84,0)
Woche 175	32/39 (82,1)	21/25 (84,0)
Woche 181	29/36 (80,6)	20/23 (87,0)
Woche 187	25/32 (78,1)	14/20 (70,0)
Woche 193	25/27 (92,6)	17/18 (94,4)
Woche 199	20/26 (76,9)	13/17 (76,5)
Woche 205	20/23 (87,0)	14/16 (87,5)
Woche 211	17/21 (81,0)	12/15 (80,0)
Woche 217	14/15 (93,3)	8/9 (88,9)
Woche 223	7/11 (63,6)	5/8 (62,5)
Woche 229	5/9 (55,6)	5/6 (83,3)
Woche 235	3/4 (75,0)	2/3 (66,7)
Woche 241	1/3 (33,3)	1/2 (50,0)
Woche 247	1/1 (100,0)	0/0 (0,0)
Woche 253	1/1 (100,0)	0/0 (0,0)
Woche 259	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)
Woche 265	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Follow-Up 1	47/101 (46,5)	26/60 (43,3)
Follow-Up 2	47/89 (52,8)	34/54 (63,0)
Survival Follow-Up 1	0/18 (0,0)	0/9 (0,0)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Survival Follow-Up 2	1/15 (6,7)	1/9 (11,1)
Survival Follow-Up 3	0/14 (0,0)	0/8 (0,0)
Survival Follow-Up 4	0/16 (0,0)	0/9 (0,0)
Survival Follow-Up 5	0/11 (0,0)	0/6 (0,0)
Survival Follow-Up 6	0/10 (0,0)	0/6 (0,0)
Survival Follow-Up 7	0/6 (0,0)	0/5 (0,0)
Survival Follow-Up 8	0/6 (0,0)	0/4 (0,0)
Survival Follow-Up 9	0/4 (0,0)	0/2 (0,0)
Survival Follow-Up 10	0/6 (0,0)	0/5 (0,0)
Survival Follow-Up 11	0/4 (0,0)	0/3 (0,0)
Survival Follow-Up 12	0/5 (0,0)	0/4 (0,0)
Survival Follow-Up 13	0/5 (0,0)	0/4 (0,0)
Survival Follow-Up 14	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
Survival Follow-Up 15	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
Survival Follow-Up 16	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
Survival Follow-Up 17	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
Survival Follow-Up 18	0/1 (0,0)	0/1 (0,0)
Survival Follow-Up 19	0/1 (0,0)	0/1 (0,0)
Survival Follow-Up 20	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)

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.

Tabelle 4-57: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Weitere Untersuchungen

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Datenschnitt: 10/2020		
N	119	70
EORTC QLQ-C30 (MID = 10)		
Ermüdung		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	42/109 (38,5)	25/64 (39,1)
Stabil	8/109 (7,3)	3/64 (4,7)
Verschlechterung	87/109 (79,8)	50/64 (78,1)
Übelkeit und Erbrechen		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	38/109 (34,9)	21/64 (32,8)
Stabil	48/109 (44,0)	30/64 (46,9)
Verschlechterung	28/109 (25,7)	17/64 (26,6)
Schmerz		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	46/109 (42,2)	24/64 (37,5)
Stabil	13/109 (11,9)	8/64 (12,5)
Verschlechterung	77/109 (70,6)	44/64 (68,8)
Atemnot		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	35/109 (32,1)	21/64 (32,8)
Stabil	42/109 (38,5)	20/64 (31,3)
Verschlechterung	37/109 (33,9)	26/64 (40,6)
Schlaflosigkeit		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	47/109 (43,1)	27/64 (42,2)
Stabil	16/109 (14,7)	12/64 (18,8)
Verschlechterung	57/109 (52,3)	32/64 (50,0)
Appetitlosigkeit		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	35/109 (32,1)	15/64 (23,4)
Stabil	35/109 (32,1)	20/64 (31,3)
Verschlechterung	43/109 (39,4)	30/64 (46,9)
Obstipation		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	24/109 (22,0)	17/64 (26,6)
Stabil	41/109 (37,6)	21/64 (32,8)
Verschlechterung	47/109 (43,1)	29/64 (45,3)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Diarrhö		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	44/109 (40,4)	27/64 (42,2)
Stabil	32/109 (29,4)	19/64 (29,7)
Verschlechterung	44/109 (40,4)	24/64 (37,5)
Finanzielle Schwierigkeiten		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	27/109 (24,8)	15/64 (23,4)
Stabil	50/109 (45,9)	30/64 (46,9)
Verschlechterung	38/109 (34,9)	22/64 (34,4)
EORTC QLQ-C30 (MID = 15)		
Ermüdung		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	28/109 (25,7)	17/64 (26,6)
Stabil	19/109 (17,4)	9/64 (14,1)
Verschlechterung	73/109 (67,0)	46/64 (71,9)
Übelkeit und Erbrechen		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	38/109 (34,9)	21/64 (32,8)
Stabil	48/109 (44,0)	30/64 (46,9)
Verschlechterung	28/109 (25,7)	17/64 (26,6)
Schmerz		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	46/109 (42,2)	24/64 (37,5)
Stabil	13/109 (11,9)	8/64 (12,5)
Verschlechterung	77/109 (70,6)	44/64 (68,8)
Atemnot		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	35/109 (32,1)	21/64 (32,8)
Stabil	42/109 (38,5)	20/64 (31,3)
Verschlechterung	37/109 (33,9)	26/64 (40,6)
Schlaflosigkeit		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	47/109 (43,1)	27/64 (42,2)
Stabil	16/109 (14,7)	12/64 (18,8)
Verschlechterung	57/109 (52,3)	32/64 (50,0)
Appetitlosigkeit		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	35/109 (32,1)	15/64 (23,4)
Stabil	35/109 (32,1)	20/64 (31,3)
Verschlechterung	43/109 (39,4)	30/64 (46,9)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Obstipation		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	24/109 (22,0)	17/64 (26,6)
Stabil	41/109 (37,6)	21/64 (32,8)
Verschlechterung	47/109 (43,1)	29/64 (45,3)
Diarrhö		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	44/109 (40,4)	27/64 (42,2)
Stabil	32/109 (29,4)	19/64 (29,7)
Verschlechterung	44/109 (40,4)	24/64 (37,5)
Finanzielle Schwierigkeiten		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	27/109 (24,8)	15/64 (23,4)
Stabil	50/109 (45,9)	30/64 (46,9)
Verschlechterung	38/109 (34,9)	22/64 (34,4)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

MID: *minimal important difference*

Für die krankheitsbedingte Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 wurden Responder-Analysen durchgeführt, um in den Symptomklassen Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten die Patienten nach Verbesserung, Stabilität oder Verschlechterung zu kategorisieren (Tabelle 4-57). Dabei wurde eine MID von 10 angewendet. Für die Symptome Ermüdung (79,8 %) und Schmerz (70,6 %) wurde bei einem Großteil der Patienten eine Verschlechterung beobachtet. Für die anderen Symptome konnten keine eindeutigen Trends entweder hin zur Verbesserung oder hin zur Verschlechterung beobachtet werden. Dies gilt sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Population der Patienten mit zentral bestätigtem MSI-Status.

In einem weiteren Schritt wurden die gleichen Analysen mit einer MID von 15 durchgeführt. In der Gesamtheit konnten die Ergebnisse zur MID von 10 bestätigt werden.

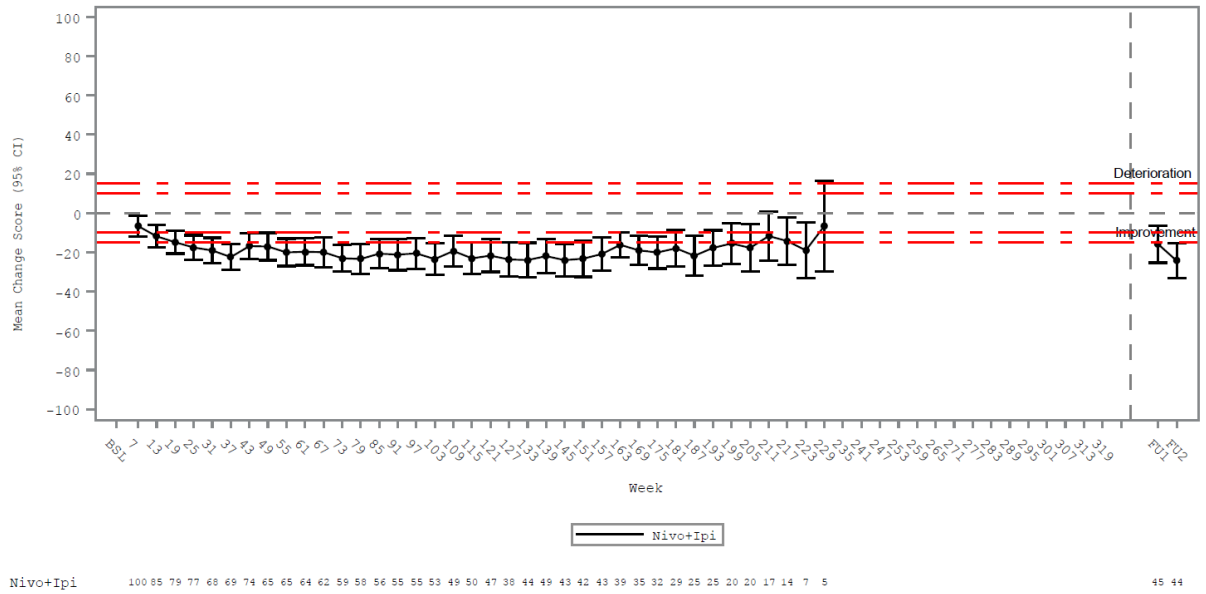


Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Ermüdung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

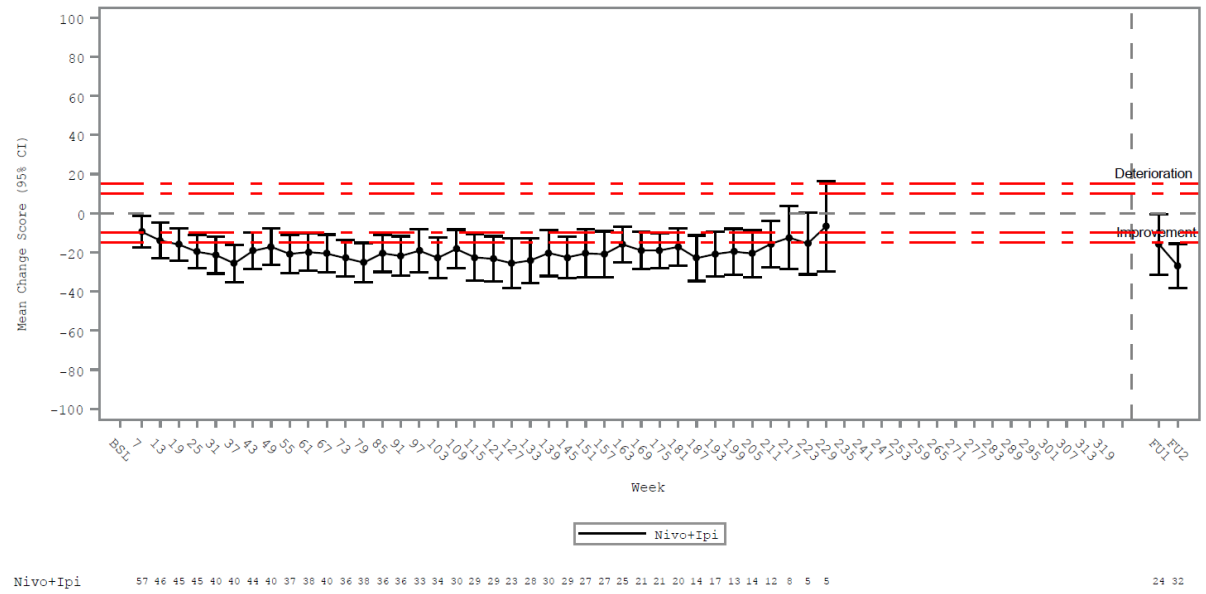


Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Ermüdung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)

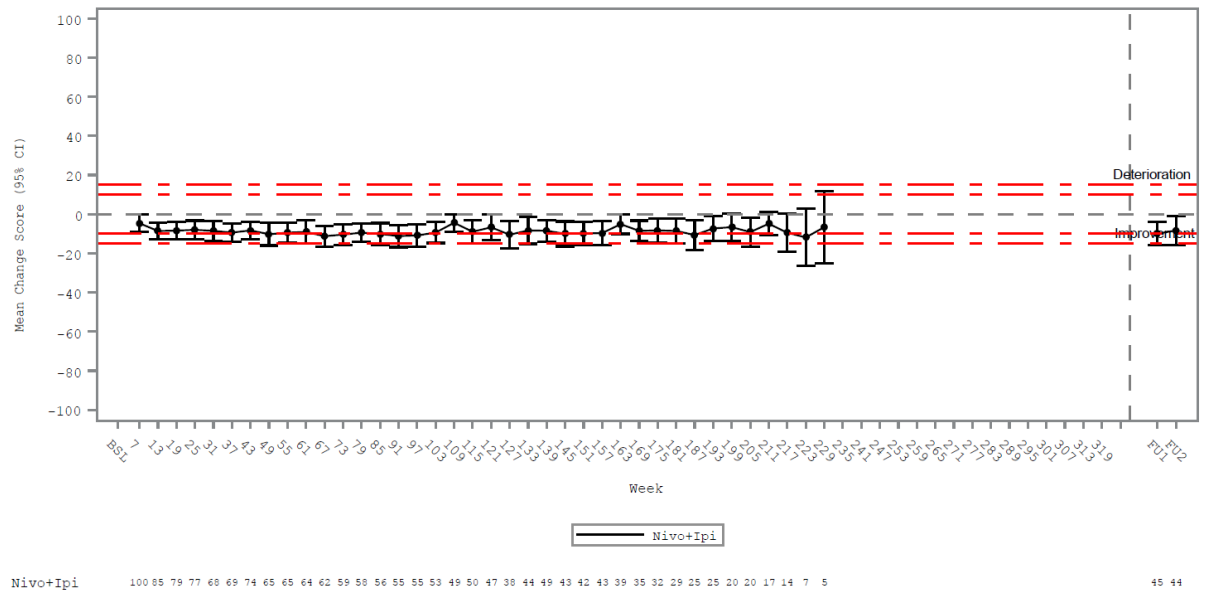


Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

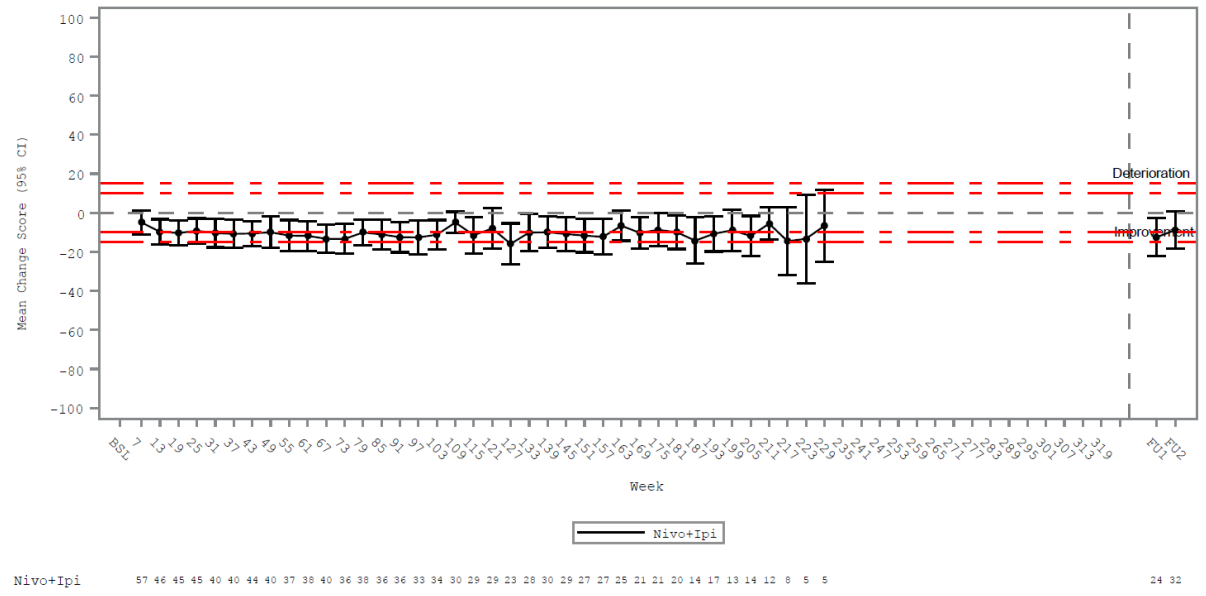


Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)

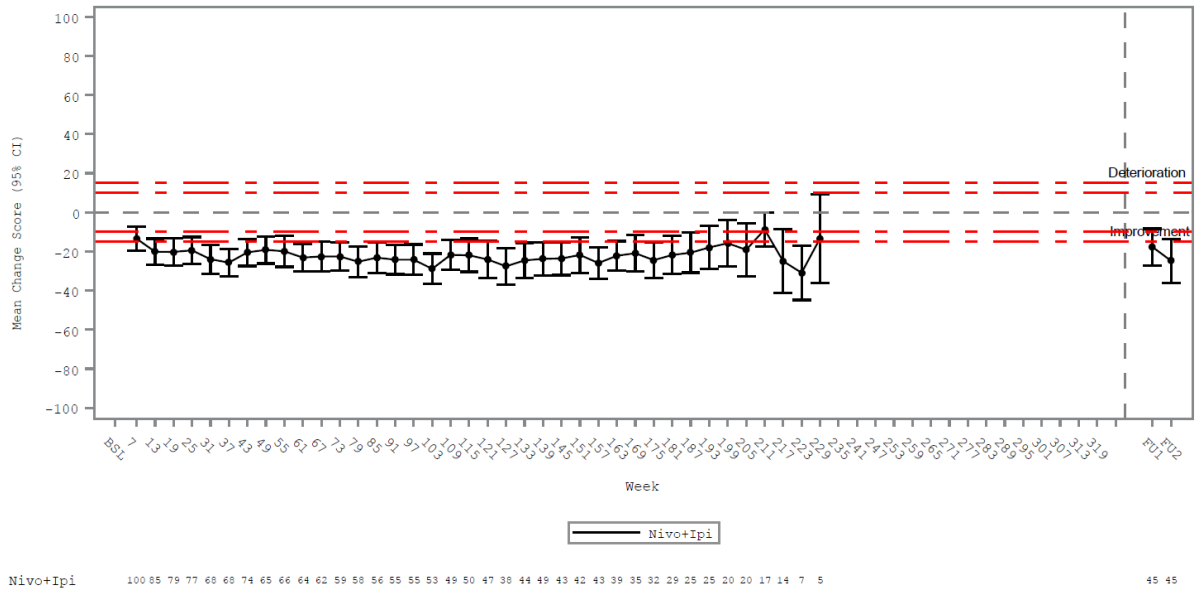


Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

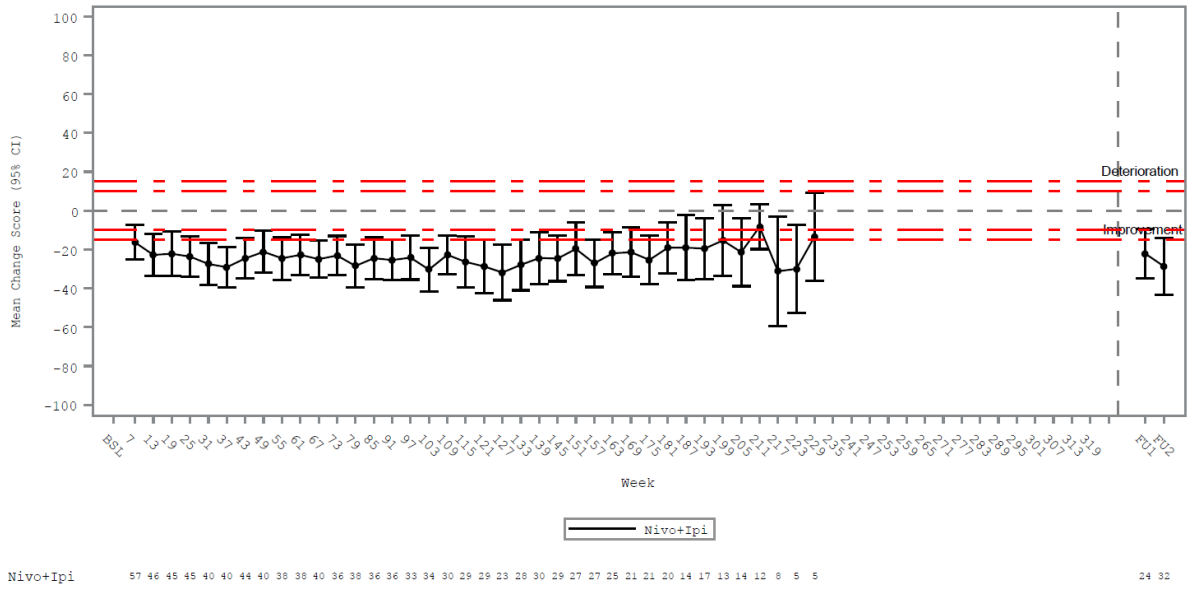


Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)

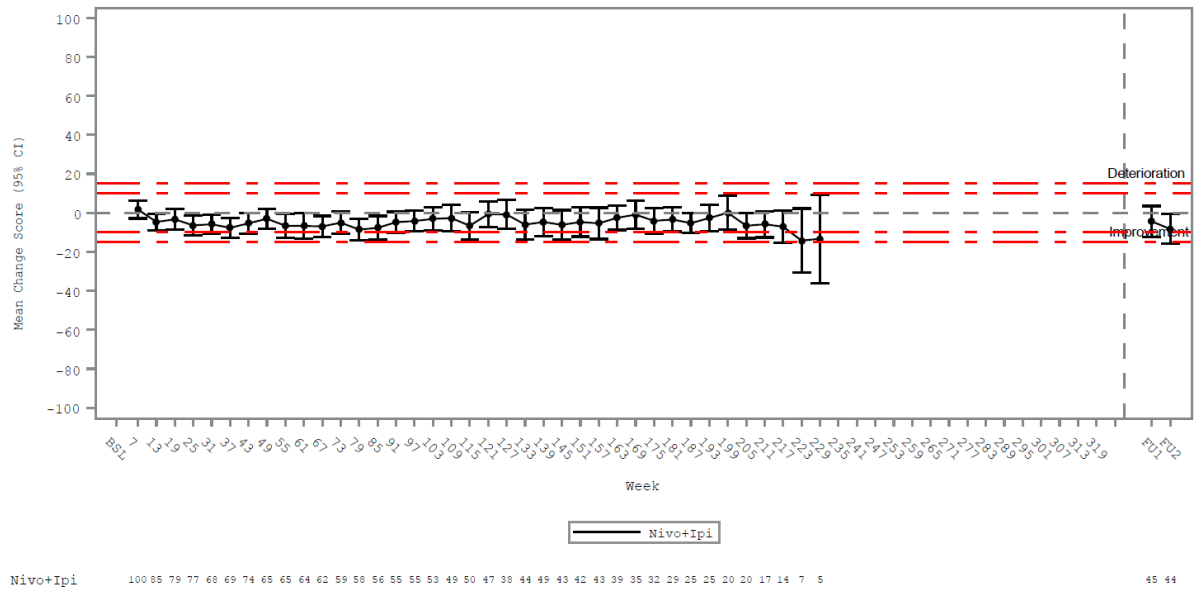


Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

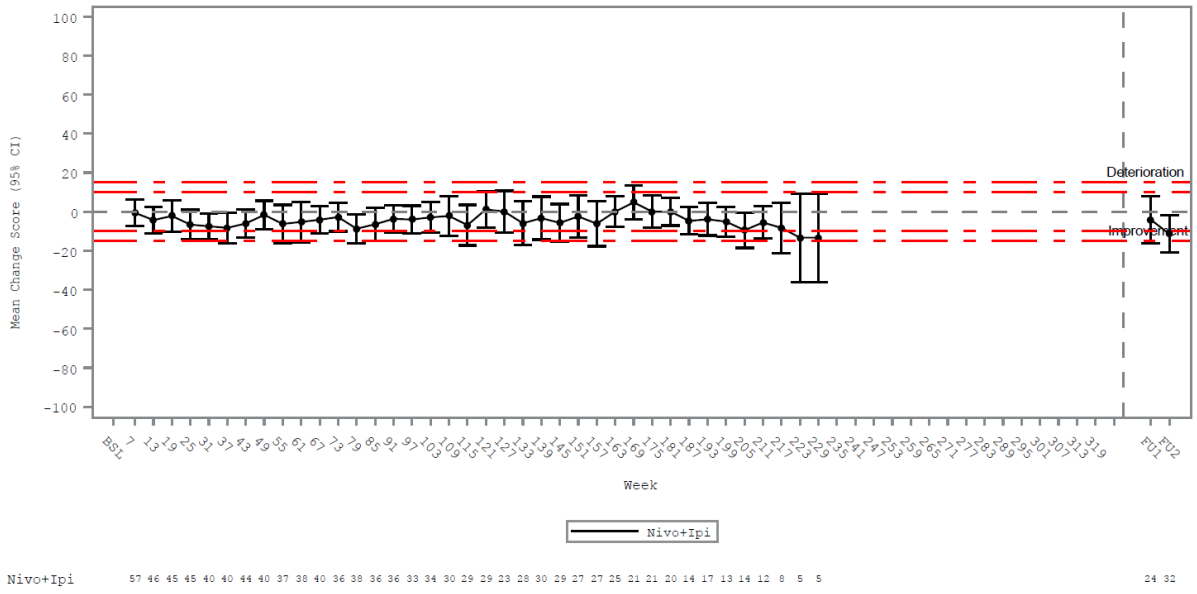


Abbildung 4-20: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)

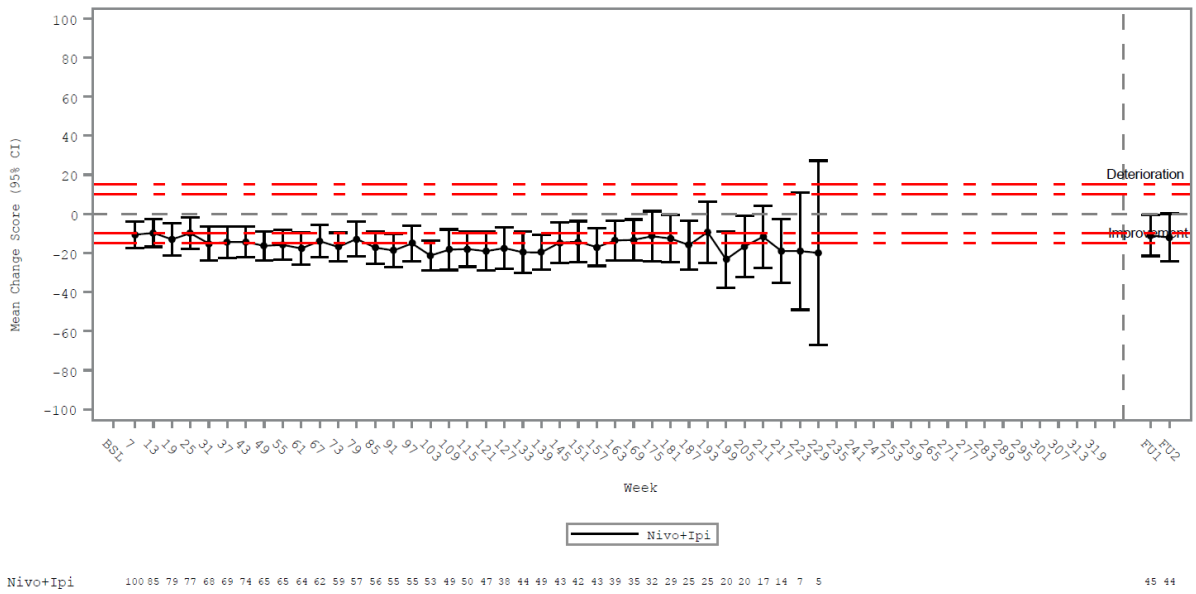


Abbildung 4-21: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

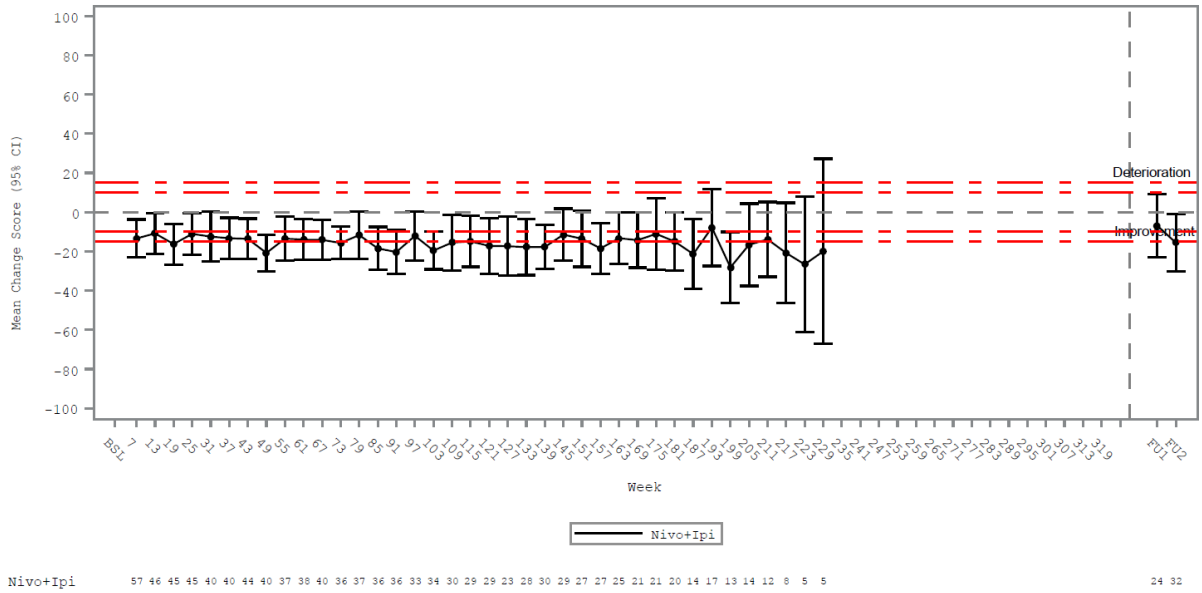


Abbildung 4-22: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)

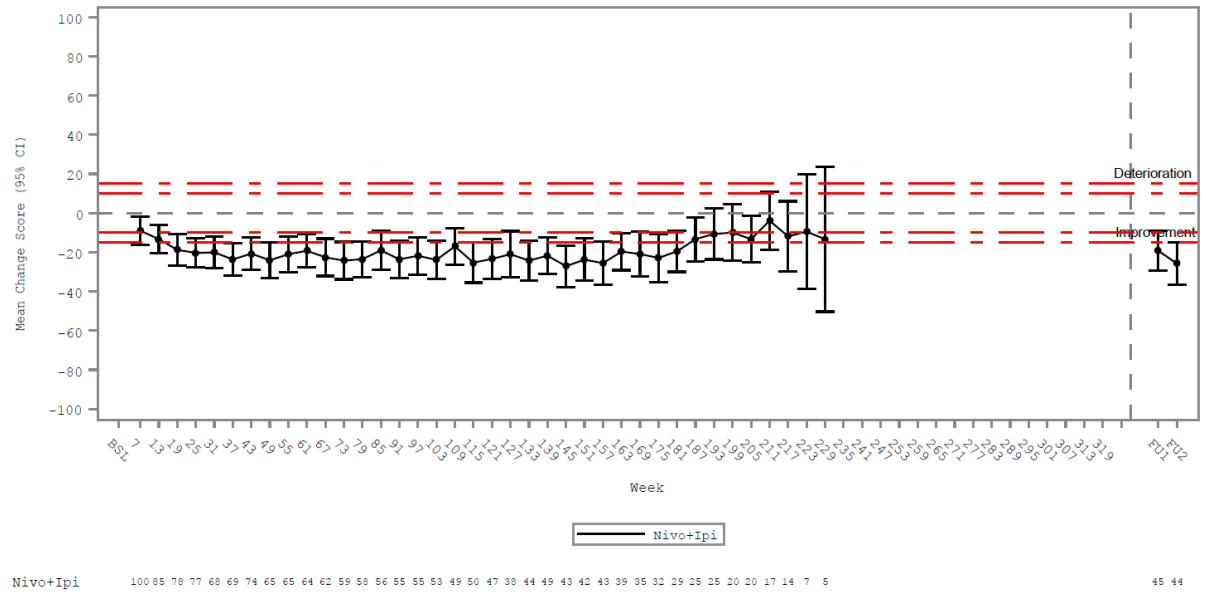


Abbildung 4-23: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

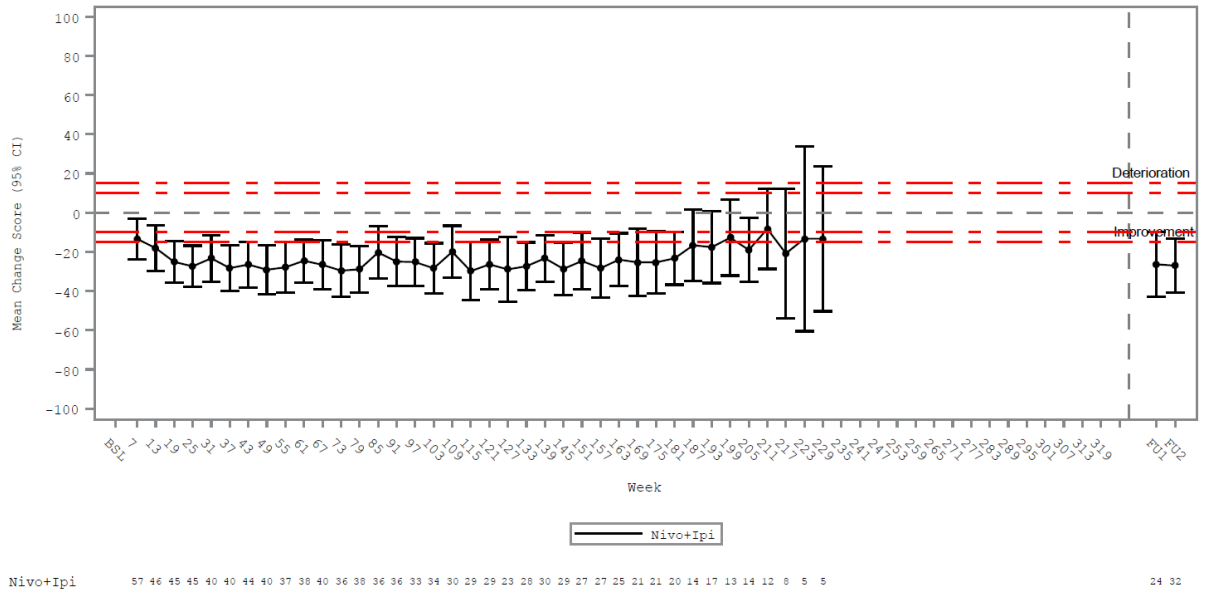


Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)

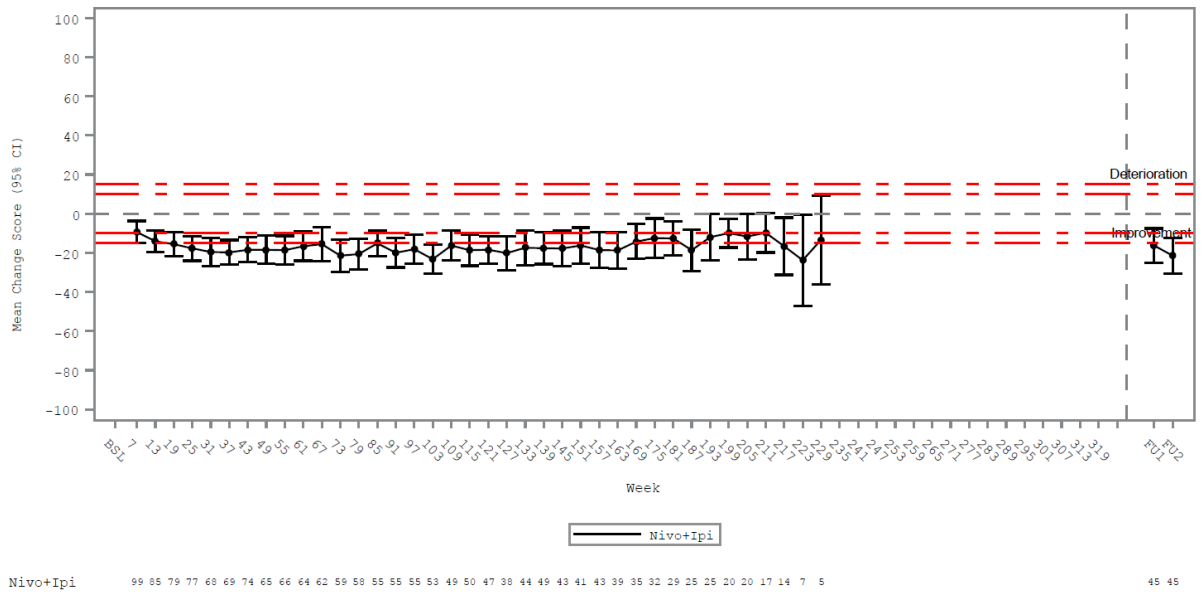


Abbildung 4-25: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

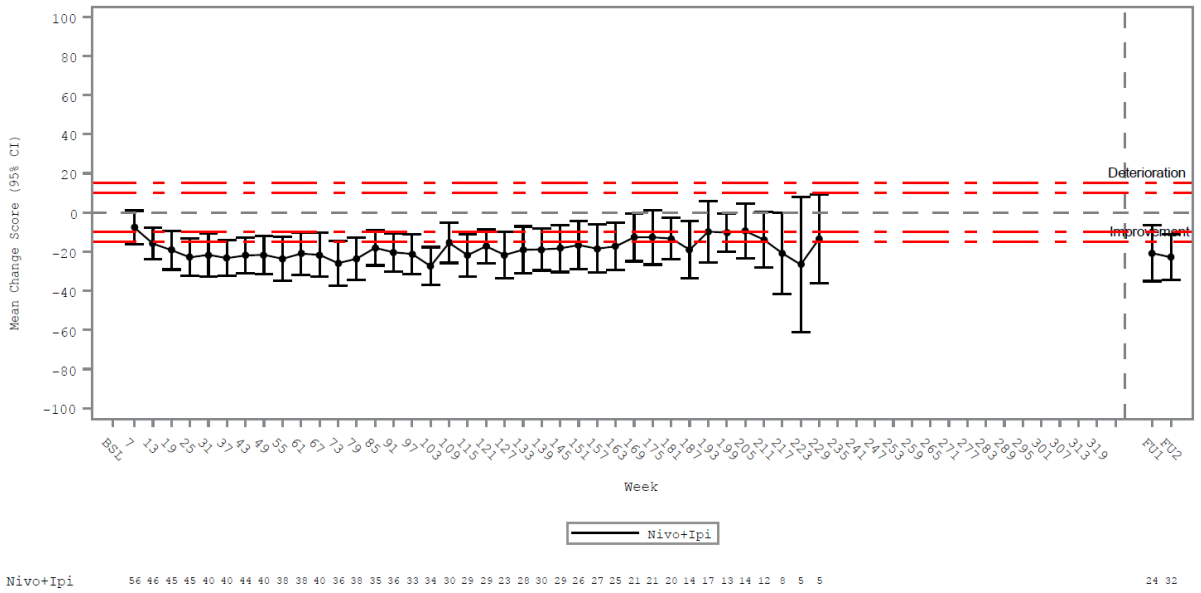


Abbildung 4-26: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)

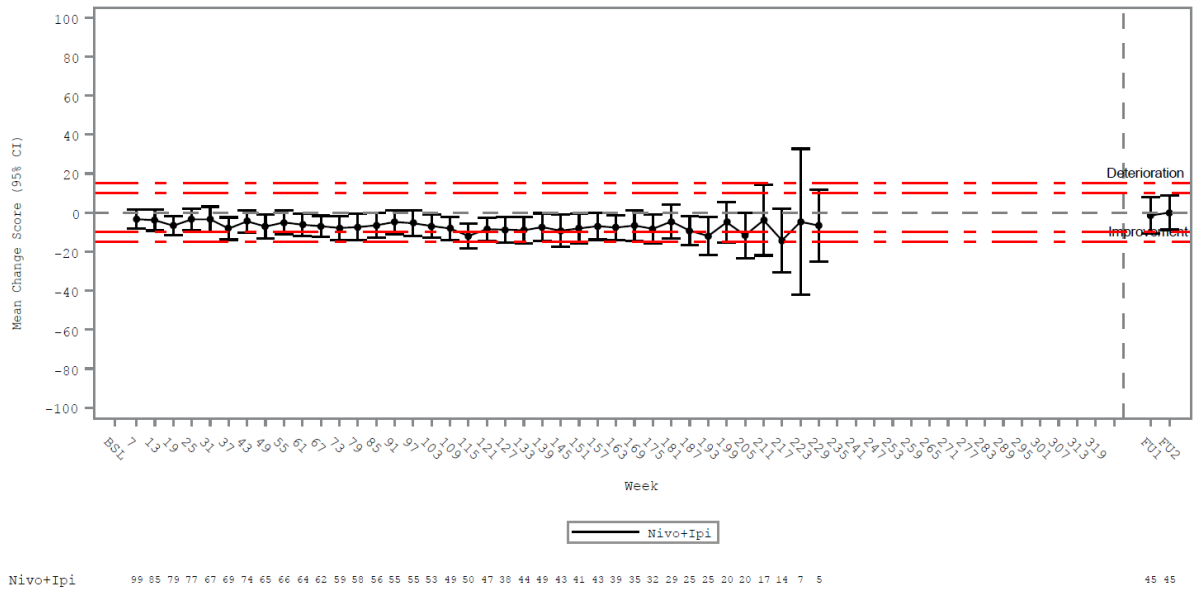


Abbildung 4-27: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

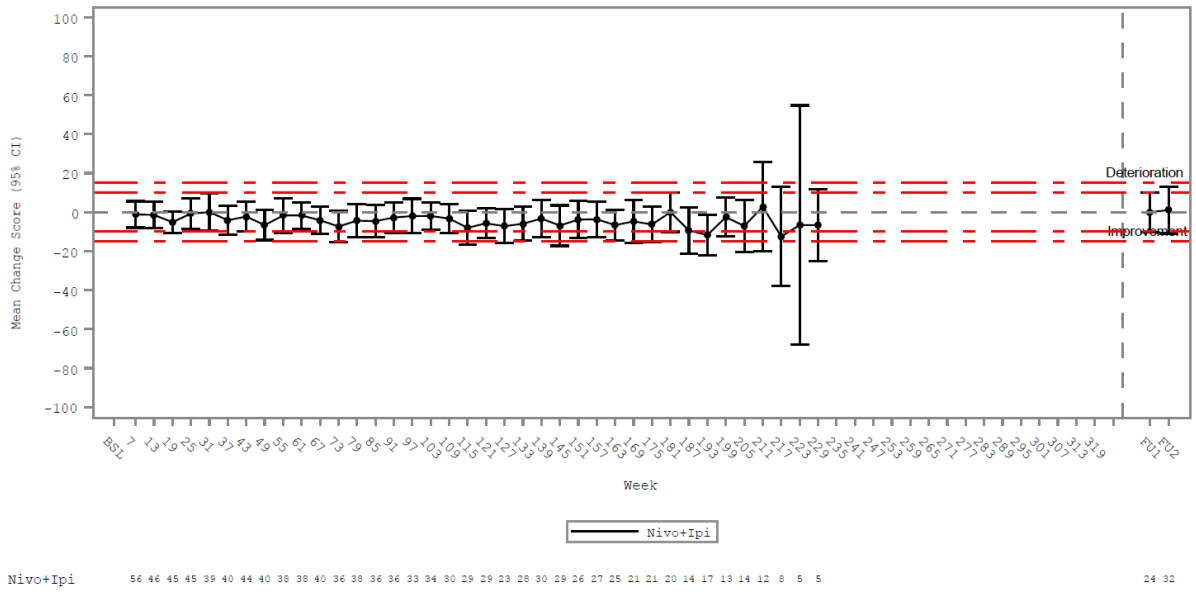


Abbildung 4-28: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)

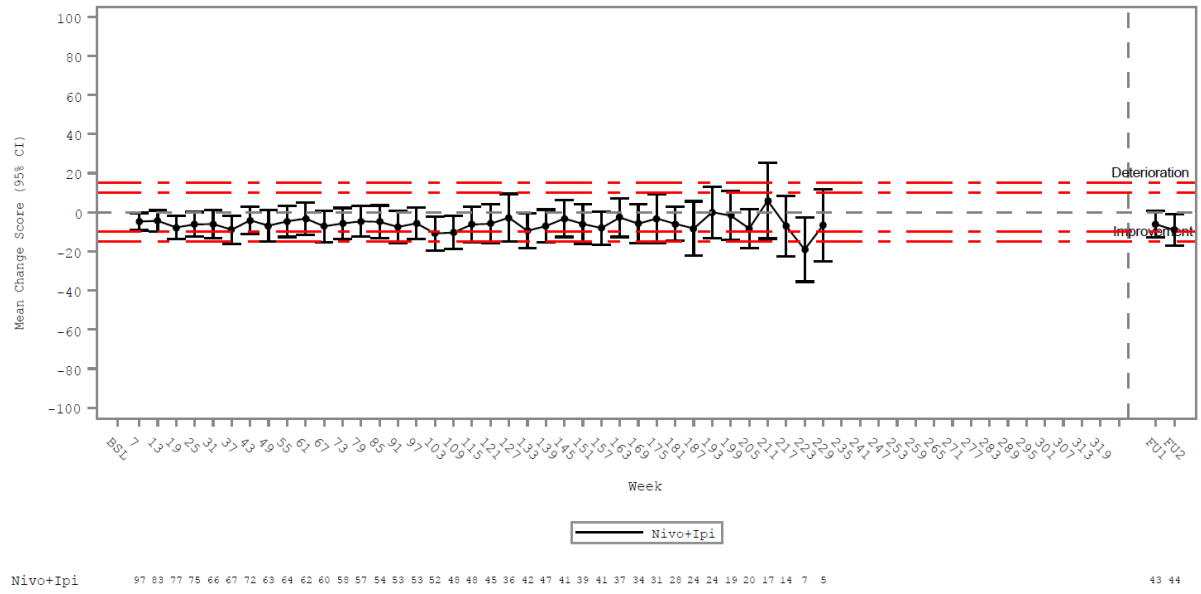


Abbildung 4-29: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

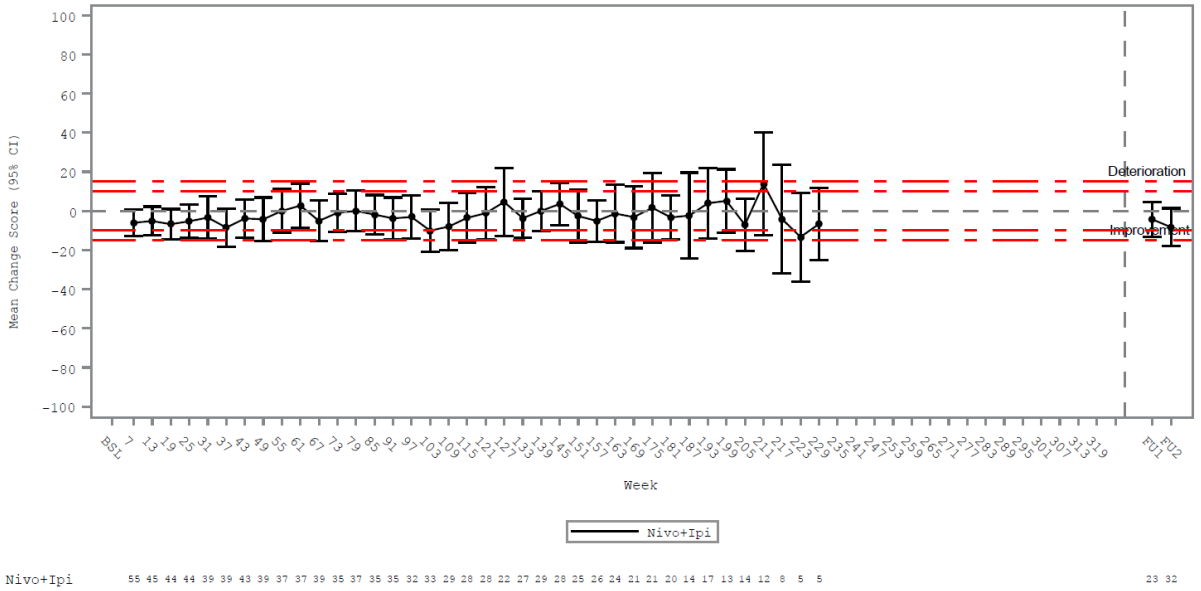


Abbildung 4-30: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)

Die durchschnittliche Veränderung der krankheitsbedingten Symptomatik des EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zur Baseline ist in Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14 (Ermüdung), Abbildung 4-15 und Abbildung 4-16 (Übelkeit und Erbrechen), Abbildung 4-17

und Abbildung 4-18 (Schmerz), Abbildung 4-19 und Abbildung 4-20 (Atemnot), Abbildung 4-21 und Abbildung 4-22 (Schlaflosigkeit), Abbildung 4-23 und Abbildung 4-24 (Appetitlosigkeit), Abbildung 4-25 und Abbildung 4-26 (Obstipation), Abbildung 4-27 und Abbildung 4-28 (Diarrhö) sowie Abbildung 4-29 und Abbildung 4-30 (Finanzielle Schwierigkeiten) dargestellt – sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Sensitivitätsanalyse. Dabei sind in allen Fällen anhaltende Verbesserungen gegenüber der Baseline festzustellen.

4.3.2.3.3.5 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-142	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30-Fragebogens in Version 3 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Items und besteht aus Multi-Item- und Einzelskalen. Diese umfassen • fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, koknitive Funktion, soziale Funktion), • drei Symptomskalen (Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz), • eine globale Gesundheitsstatus/Lebensqualitätsskala und • sechs Einzelitems (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten). Die Verlässlichkeit und Validität des EORTC QLQ-C30 ist über verschiendene sprachlich-kulturelle Gruppen hinweg konsistent. Mit Ausnahme des globalen Gesundheitsstatus und den globalen Lebensqualitätsitems, für die eine 7-Punkte-Likert-Skala verwendet wurde, wurden alle Anworten des Fragebogens anhand einer kategoriellen 4-Punkte-Skala von 1 (trifft überhaupt nicht zu) bis 4 (trifft sehr zu) erhoben. Der Fragebogen wurde anhand des im EORTC QLQ-C30-Handbuch beschrieben Algorithmus ausgewertet, die Punkteeinteilung geschah wie folgt: Funktionsskalen: • Körperliche Funktion: (1-((Q1+Q2+Q3+Q4+Q5)/5-1)/3)*100 • Rollenfunktion: (1-((Q6+Q7)/2-1)/3)*100 • Emotionale Funktion: (1-((Q21+Q22+Q23+Q24)/4-1)/3)*100 • Kognitive Funktion: (1-((Q20+Q25)/2-1)/3)*100 • Soziale Funktion: (1-((Q26+Q27)/2-1)/3)*100 Globaler Gesundheitsstatus: • Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität: ((Q29+Q30)/2-1)/6*100 Dabei bedeutet ein hoher Score bei den Funktionsskalten und dem globalen Gesundheitstatus ein hohes Maß an Funktionalität bzw. eine hohe Lebensqualität. Fehlende Werte wurden ersetzt. Hierfür wurde angenommen, dass der Wert der fehlenden Items dem mittleren Wert aller vorhandenen Items einer Skala entsprach, in der mindestens die Hälfte aller Items ausgefüllt worden war. Eine Skala, in der weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden war, wurde als fehlend behandelt. Diese Methode ist im Score-

	Handbuch vorgeschlagen. Ein Fragebogen wurde als eingegangen angesehen, wenn mindestens eine der 15 Skalen ausgefüllt worden war (nach Imputation). Alle Fragebögen, die zur Baseline und während der Studie vervollständigt wurden, wurden gemäß der prädefinierten Zeitfenster einem bestimmten Zeitpunkt zugeordnet und in die Analyse eingeschlossen. Für den Fall, dass für einen Patienten innerhalb eines Zeitfensters zwei Fragebögen vorlagen, wurde der verwendet, der näher am prädefinierten Zeitpunkt lag. Bei gleichem zeitlichen Abstand wurde der zuletzt ausgefüllte Fragebogen verwendet. Sollte in einem bestimmten Zeitfenster kein Fragebogen vorliegen, wurde die Beobachtung für diesen Zeitpunkt als fehlend eingestuft. Eine Score-Differenz von 10 bzw. 15 Punkten wird als Schätzwert der MID für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 verwendet. Mit Hilfe der MIDs wurden Responder-Analysen für alle Subskalen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt und in diesem Dossier dargestellt. Dabei wurde eine Verbesserung oder Verrschlechterung des EORTC QLQ-C30 im Zeitraum zwischen Gabe der ersten Studienmedikation und dem letzten auswertbaren Zeitpunkt inkl. Follow-up analysiert. Die **Hauptanalyse** im vorliegenden Dossier bezieht sich – übereinstimmend mit der Zulassung – auf die *All Combination Treated Subjects*-Population (**Gesamtpopulation:** 119 Patienten, *MSI-High-Status lokal bestimmt*). Als **Sensitivitätsanalyse** für dieses Dossier wird die Subpopulation der **Patienten *mit zentral bestätigtem MSI-High-Status*** (70 Patienten) dargestellt.
EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer;* MID: minimal importan difference	

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.

Bei CA209-142 handelt es sich um eine offene, einarmige Kohortenstudie mit einer für das vorliegende Dossier relevanten Kohorte. Eine Abschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist somit nicht möglich (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2).

Der Endpunkt wurde aufgrund des Studiendesigns nicht verblindet erhoben und das Wissen über die Art der angewendeten Therapie kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des Studiendesigns kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt nicht bewertet werden.

Die Rücklaufquoten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-56 dargestellt. Sie betrugen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Sensitivitätsanalyse bis einschließlich Woche 217 durchgehend ≥ 70 %.

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.

Tabelle 4-59: Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Weitere Untersuchungen

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Datenschnitt: 10/2020		
N	119	70
EORTC QLQ-C30 (MID = 10)		
Globaler Gesundheitsstatus		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	67/109 (61,5)	42/64 (65,6)
Stabil	16/109 (14,7)	4/64 (6,3)
Verschlechterung	45/109 (41,3)	27/64 (42,2)
Körperliche Funktion		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	58/109 (53,2)	38/64 (59,4)
Stabil	22/109 (20,2)	10/64 (15,6)
Verschlechterung	46/109 (42,2)	28/64 (43,8)
Rollenfunktion		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	60/109 (55,0)	38/64 (59,4)
Stabil	14/109 (12,8)	7/64 (10,9)
Verschlechterung	62/109 (56,9)	33/64 (51,6)
Emotionale Funktion		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	64/109 (58,7)	37/64 (57,8)
Stabil	25/109 (22,9)	17/64 (26,6)
Verschlechterung	39/109 (35,8)	23/64 (35,9)
Kognitive Funktion		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	38/109 (34,9)	22/64 (34,4)
Stabil	26/109 (23,9)	17/64 (26,6)
Verschlechterung	56/109 (51,4)	31/64 (48,4)
Soziale Funktion		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	70/109 (64,2)	45/64 (70,3)
Stabil	8/109 (7,3)	5/64 (7,8)
Verschlechterung	49/109 (45,0)	26/64 (40,6)
EORTC QLQ-C30 (MID = 15)		
Globaler Gesundheitsstatus		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	67/109 (61,5)	42/64 (65,6)
Stabil	16/109 (14,7)	4/64 (6,3)
Verschlechterung	45/109 (41,3)	27/64 (42,2)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Körperliche Funktion		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	42/109 (38,5)	27/64 (42,2)
Stabil	46/109 (42,2)	25/64 (39,1)
Verschlechterung	27/109 (24,8)	15/64 (23,4)
Rollenfunktion		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	60/109 (55,0)	38/64 (59,4)
Stabil	14/109 (12,8)	7/64 (10,9)
Verschlechterung	62/109 (56,9)	33/64 (51,6)
Emotionale Funktion		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	64/109 (58,7)	37/64 (57,8)
Stabil	26/109 (23,9)	17/64 (26,6)
Verschlechterung	38/109 (34,9)	23/64 (35,9)
Kognitive Funktion		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	38/109 (34,9)	22/64 (34,4)
Stabil	26/109 (23,9)	17/64 (26,6)
Verschlechterung	56/109 (51,4)	31/64 (48,4)
Soziale Funktion		
Responder (n (%))[a]		
Verbesserung	70/109 (64,2)	45/64 (70,3)
Stabil	8/109 (7,3)	5/64 (7,8)
Verschlechterung	49/109 (45,0)	26/64 (40,6)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

MID: *minimal important difference*

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wurden Responder-Analysen durchgeführt, um für die Funktionsskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion sowie den globalen Gesundheitsstatus die Patienten nach Verbesserung, Stabilität oder Verschlechterung zu kategorisieren (Tabelle 4-59). Dabei wurde eine MID von 10 Punkten angewendet.

Für die Skalen Globaler Gesundheitsstatus (61,5 %), Körperliche Funktion (53,2 %), Emotionale Funktion (58,7 %) und Soziale Funktion (64,2 %) wurde in der Responder-Analyse tendenziell bei einem höheren Anteil an Patienten eine Verbesserung als eine Verschlechterung beobachtet. Für die Rollenfunktion (56,9 %) und Kognitive Funktion (51,4 %) war der Anteil der Patienten mit Verschlechterung höher. Dies gilt – bis auf die Rollenfunktion, bei der sich der Trend leicht umkehrte – sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Population der Patienten mit zentral bestätigtem MSI-High-Status.

In einem weiteren Schritt wurden die gleichen Analysen mit einer MID von 15 Punkten durchgeführt. In der Gesamtheit konnten die Ergebnisse zur MID von 10 Punkten bestätigt werden.

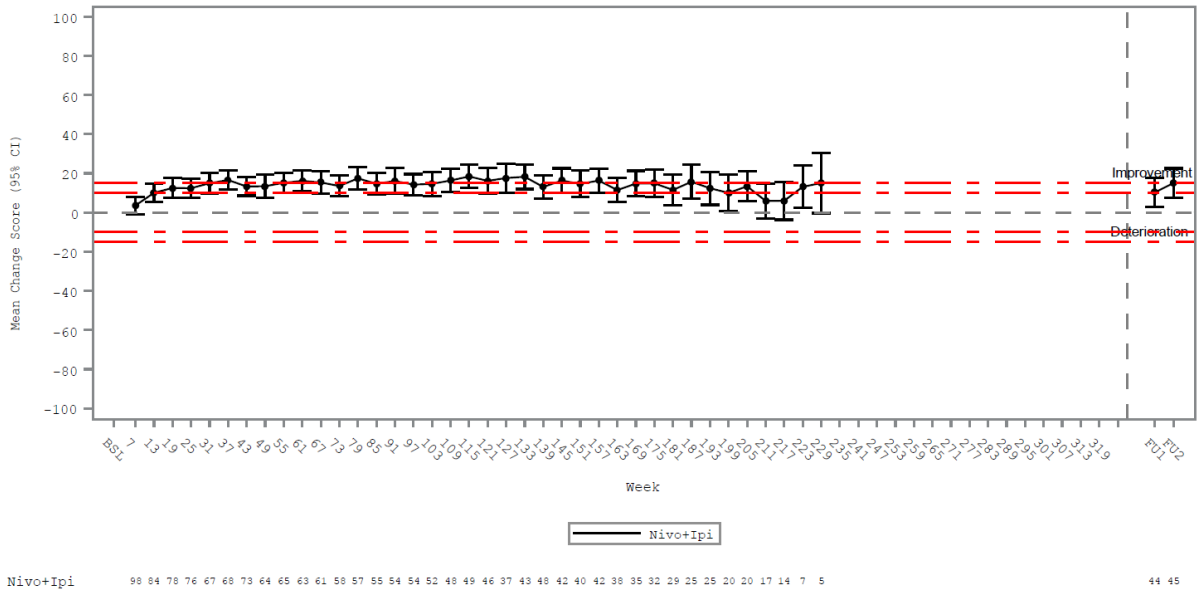


Abbildung 4-31: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

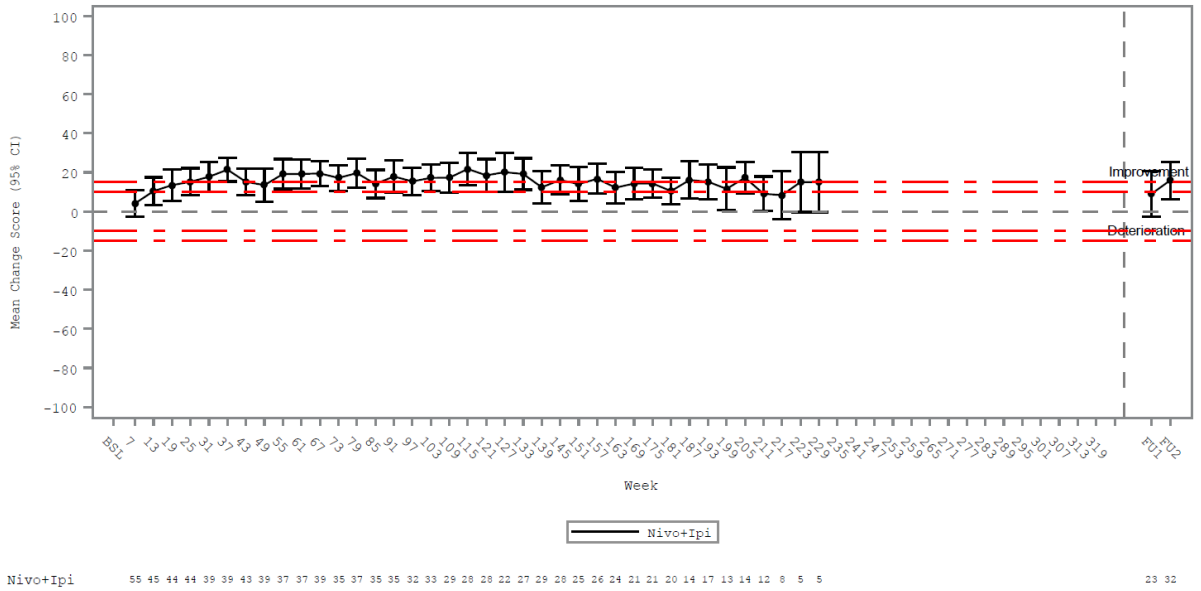


Abbildung 4-32: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)

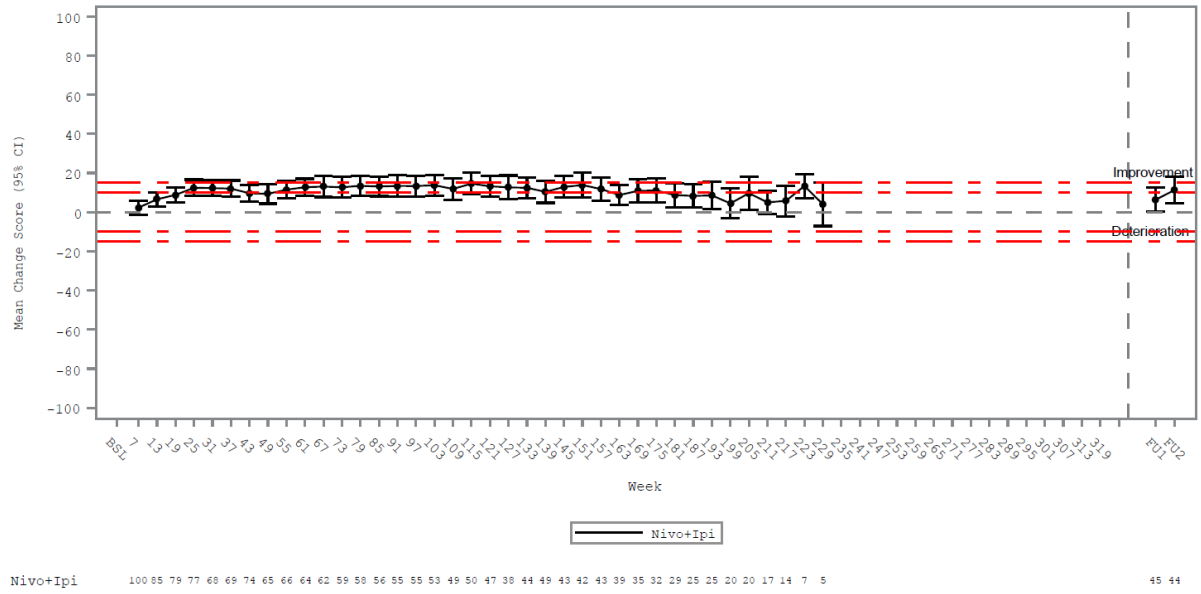


Abbildung 4-33: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

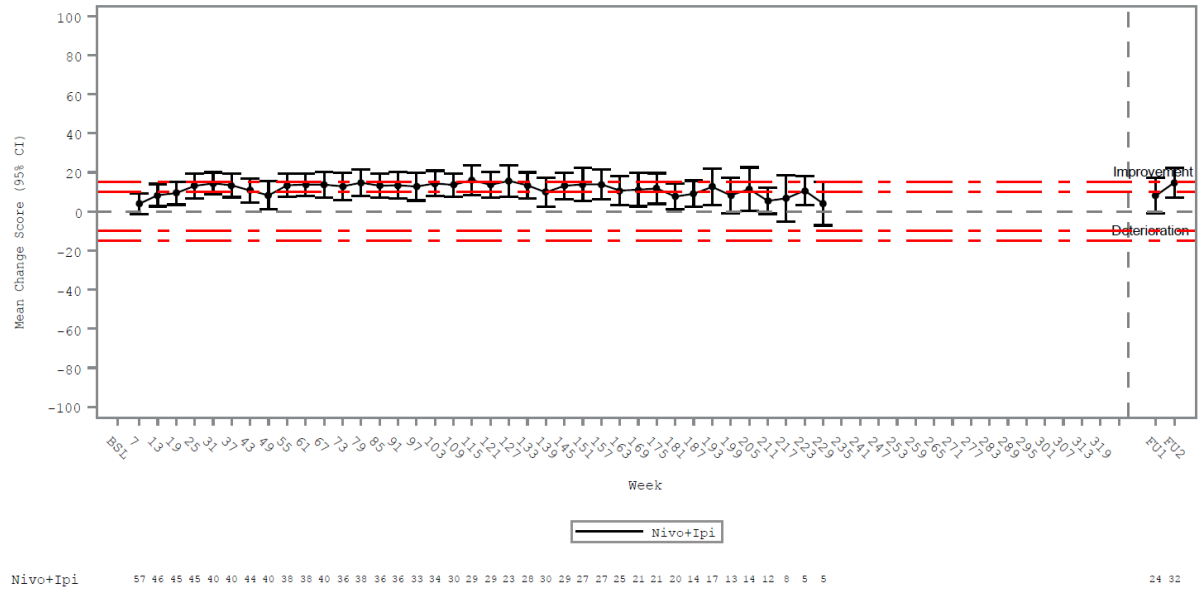


Abbildung 4-34: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)

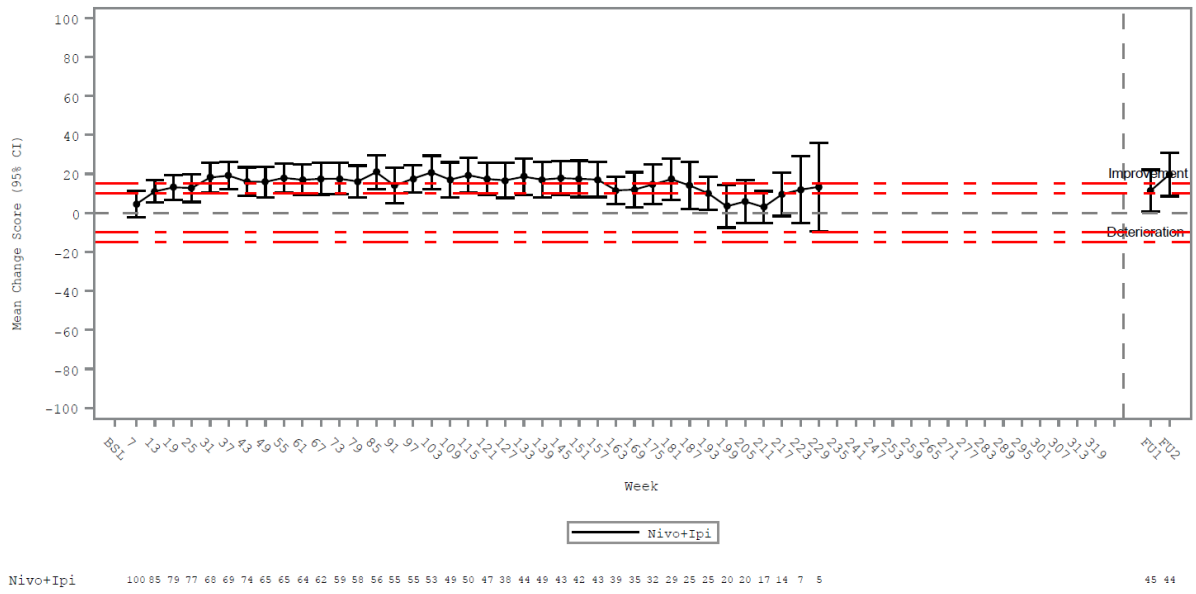


Abbildung 4-35: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

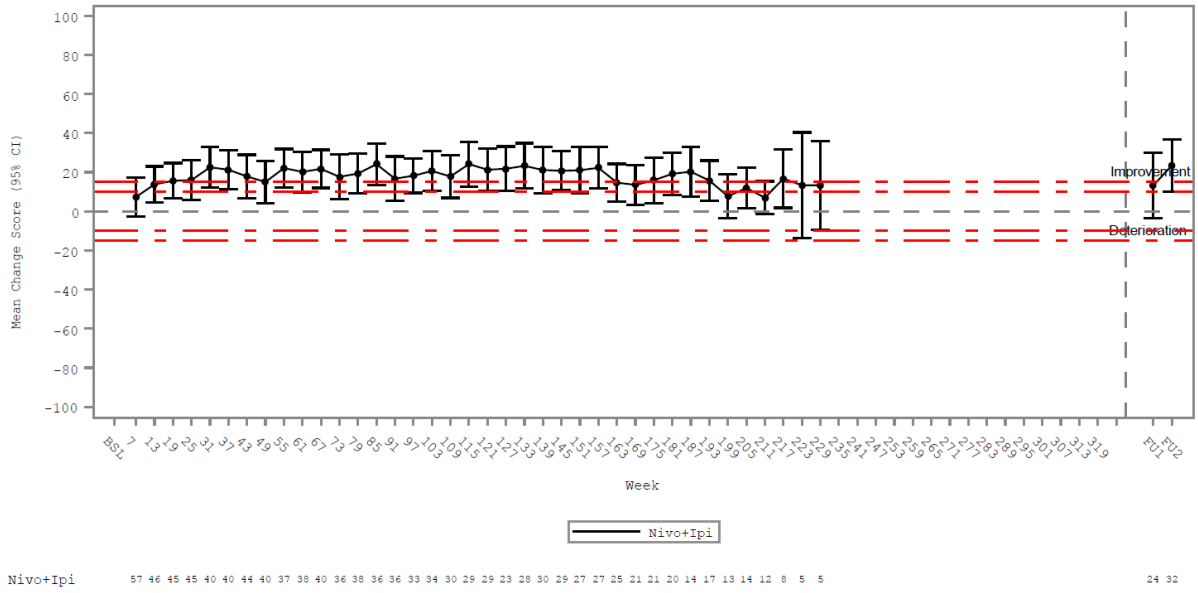


Abbildung 4-36: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)

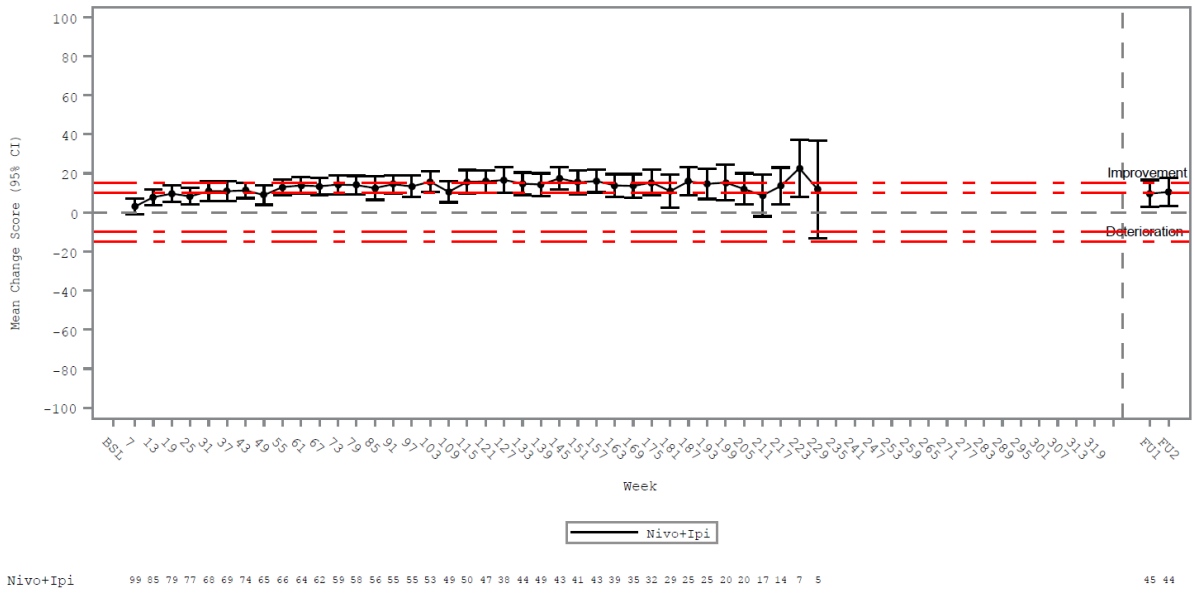


Abbildung 4-37: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

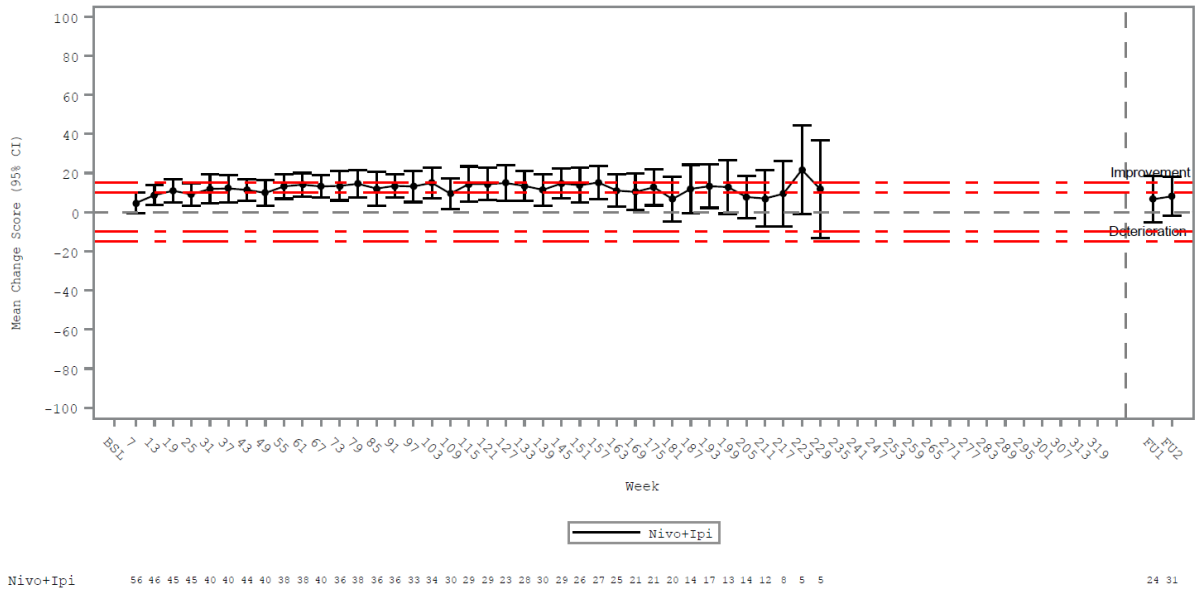


Abbildung 4-38: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)

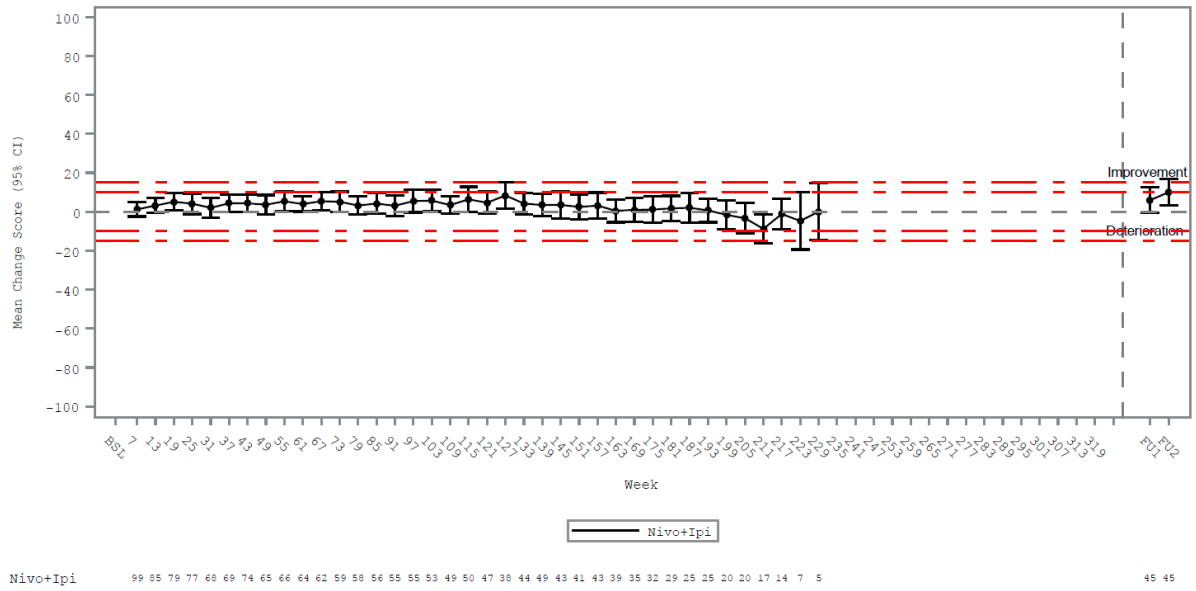


Abbildung 4-39: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

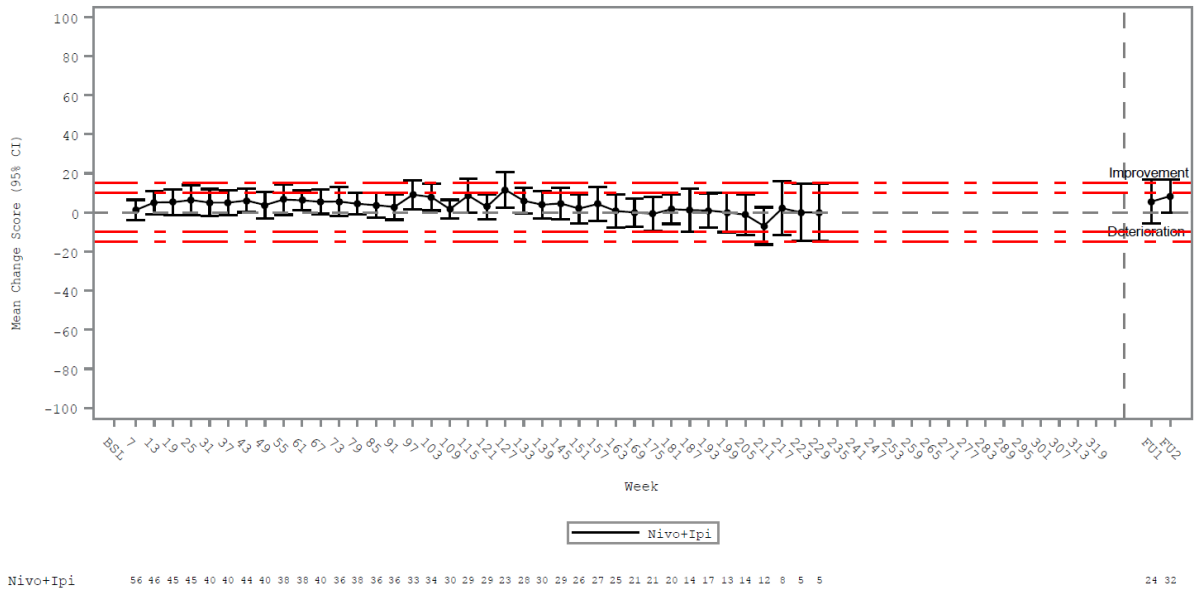


Abbildung 4-40: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalysen (MSI-Status zentral bestätigt)

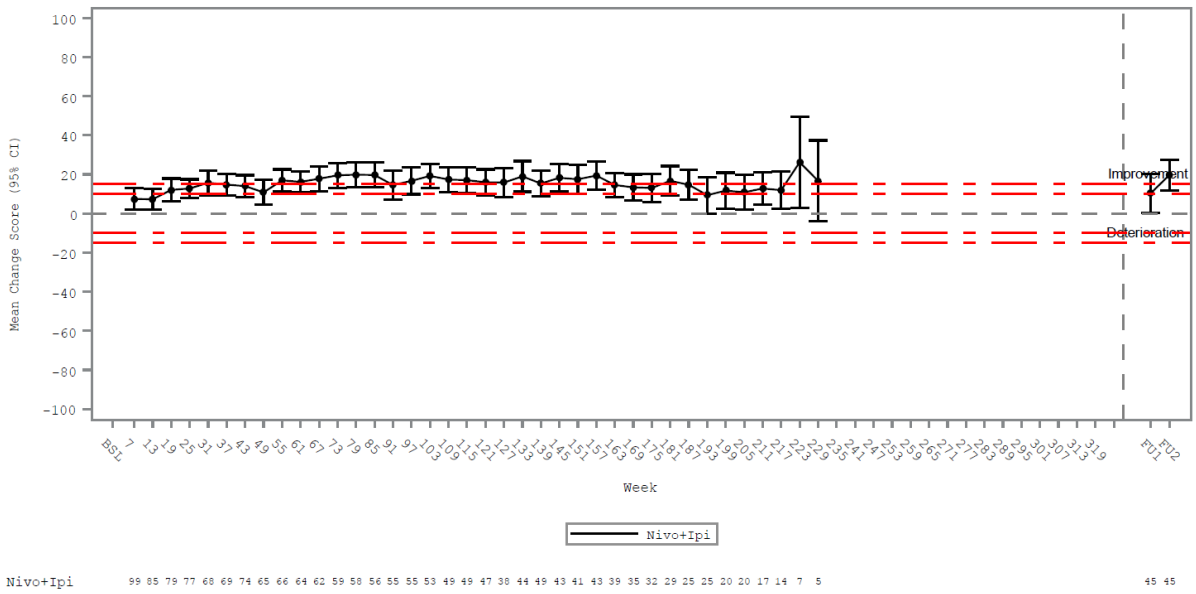


Abbildung 4-41: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Gesamtpopulation

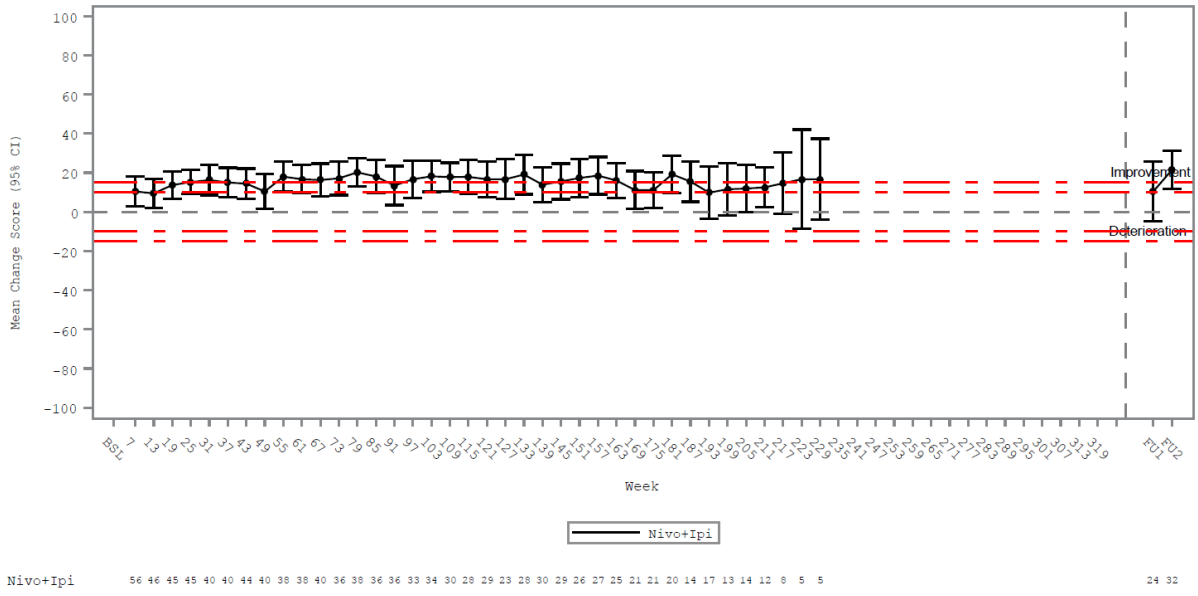


Abbildung 4-42: Zeitlicher Verlauf (durchschnittliche Veränderung zum Baseline-Score (95-% KI)) für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-142 für die Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt)

Die durchschnittliche Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zur Baseline ist in Abbildung 4-31 und Abbildung 4-32 (Globaler Gesundheitsstatus), Abbildung 4-33 und Abbildung 4-34 (Körperliche Funktion),

Abbildung 4-35 und Abbildung 4-36 (Rollenfunktion), Abbildung 4-37 und Abbildung 4-38 (Emotionale Funktion), Abbildung 4-39 und Abbildung 4-40 (Kognitive Funktion) sowie Abbildung 4-41 und Abbildung 4-42 (Soziale Funktion) dargestellt – sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Sensitivitätsanalyse. Dabei sind in allen Fällen anhaltende Verbesserungen gegenüber der Baseline festzustellen.

4.3.2.3.3.6 Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-142 Kohorte 2	Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von Unerwünschten Ereignisse (UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten (*Treatment-Emergent Adverse Events*). Für die Patienten wurde generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt. Es werden folgende UE-Kategorien dargestellt: • Patienten mit jeglichen UE • Patienten mit schweren UE (Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE) • Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE) Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis o zum Tod führte, o lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können), o eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert), o in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte, o eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war oder o ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). Potenzielle vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via der Studienmedikation war ebenfalls ein SUE. Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen. • Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten

Studie	Operationalisierung
	Die Analyse der UEs wurde – wenn entsprechend gekennzeichnet - um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde eine konservative Auswertung vorgenommen. Folgende *Preferred Terms* (PT) aus der Systemorganklasse (SOC) „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt: o Progression eines malignen Neoplasmas o Tumorschmerzen Der Schweregrad der UE wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), Version 4.0, des *National Cancer Institute* (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 20.0. Die **Hauptanalyse** im vorliegenden Dossier bezieht sich – übereinstimmend mit der Zulassung – auf die *All Combination Treated Subjects*-Population (**Gesamtpopulation:** 119 Patienten, *MSI-High-Status lokal bestimmt*). Als **Sensitivitätsanalyse** für dieses Dossier wird die Subpopulation der **Patienten *mit zentral bestätigtem MSI-High-Status*** (70 Patienten) dargestellt. **Weitere Analysen** • Patienten mit UE von speziellem Interesse (UESI) o Immunvermittelte UE ▪ Endokrinopathien ▪ Diarrhoe/Kolitis ▪ Hepatitis ▪ Pneumonitis ▪ Nephritis interstitial ▪ Ausschlag ▪ Überempfindlichkeit o Ausgewählte UE ▪ Endokrine UE ▪ Gastrointestinale UE ▪ Hepatische UE ▪ Pulmonale UE ▪ Renale UE ▪ UE im Zusammenhang mit der Haut ▪ UE im Zusammenhang mit Überempfindlichkeit/Infusionsreaktion o Andere UE von speziellem Interesse • Patienten mit UE kategorisiert nach SOC/PT-Ebene (inkl. der mit Progress assoziierten PTs) • Patienten mit schweren UE kategorisiert nach SOC/PT-Ebene (inkl. der mit Progress assoziierten PTs) (CTCAE ≥ 3) • Patienten mit SUE kategorisiert nach SOC/PT-Ebene (inkl. der mit Progress assoziierten PTs) • Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, kategorisiert nach SOC/PT-Ebene (inkl. der mit Progress assoziierten PTs)

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; NCI: *National Cancer Institute*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von speziellem Interesse

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.

Bei CA209-142 handelt es sich um eine offene, einarmige Kohortenstudie mit einer für das vorliegende Dossier relevanten Kohorte und eine Abschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist somit nicht möglich (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2).

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass das Wissen über die Art der angewendeten Therapie die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst. Für jegliche UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit (jegliche UE, UE Grad ≥ 3, SUE sowie UE, die zum Therapieabbruch fürhten) bei den UE-Hauptkategorien, UE von speziellem Interesse (UESI; spezifische immunvermittelte UE (imUE), ausgewählte UE (select UE), andere UE von speziellem Interesse (OESI)) sowie UE auf SOC/PT-Ebene jeweils als hoch eingestuft. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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.

Tabelle 4-61: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
Unerwünschte Ereignisse[a]		
N	119	70
Jegliche UE (n (%))	119 (100,0)	70 (100,0)
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) (n (%))	80 (67,2)	48 (68,6)
Schwerwiegende UE (n (%))	69 (58,0)	41 (58,6)
UE, die zum Therapieabbruch führten (n (%))	24 (20,2)	14 (20,0)
Unerwünschte Ereignisse[a] ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung[b]		
N	119	70
Jegliche UE (n (%))	116 (97,5)	68 (97,1)
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) (n (%))	76 (63,9)	46 (65,7)
Schwerwiegende UE (n (%))	63 (52,9)	38 (54,3)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
UE, die zum Therapieabbruch führten (n (%))	21 (17,6)	13 (18,6)

a: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE

b: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, d. h. Progessionsterme wurden nicht berücksichtigt

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

Die in Studie CA209-142 erhobenen Daten zur Verträglichkeit sind in Tabelle 4-61 zusammengefasst und verdeutlichen, dass das zu bewertende Anwendungsgebiet ein schwer erkranktes Patientenkollektiv umfasst. Unter Berücksichtigung von Progressionen der Grunderkrankung waren alle Patienten von UEs betroffen, 58 % (MSI-High-Status lokal bestimmt) bzw. 59 % (MSI-High-Status zentral bestätigt) erfuhren SUEs. Diese SUEs standen zum Großteil in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation und waren in der Regel mit den etablierten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement gut behandelbar, so dass es in der Studie nur bei 20 % aller Patienten zu einem Therapieabbruch aufgrund von UE kam. Im Rahmen der Studie wurden keine neuen Sicherheitsbedenken für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab identifiziert. Die beobachtete Frequenz der aufgetretenen UEs, SUEs, schwerer UEs (CTCAE ≥ 3) und UEs, die zum Therapieabbruch führten, stimmte größtenteils mit den Beobachtungen aus anderen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in verschiedenen metastasierten Tumortypen überein.

Dieser Trend war – bei generell etwas geringerem Auftreten von UEs – auch in der Analyse der UEs ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zu beobachten. Hier kam es bei 18 % der Patienten zu einem Therapieabbruch aufgrund von UEs.

Zusammenfassend kann die Verträglichkeit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in einer schwer erkrankten Patientenpopulation als vertretbar und gut handhabbar bewertet werden, so dass es nur in wenigen Fällen zu Therapieabbrüchen kam.

Weitere Analysen

Analysen zu den UESI sowie zu den UE auf SOC/PT-Ebene sind in Anhang 4-G dargestellt.

Die meisten UESI waren dem Schweregrad 1–2 zuzuordnen. Die Mehrheit der UESI waren bei frühzeitiger Interventionen unter Verwendung der empfohlenen Behandlungsrichtlinien aber gut behandelbar und klangen wieder ab.

4.3.2.3.3.7 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.***

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.

Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkte CA209-142 Kohorte 2	**Alterskategorie I**	**Alterskategorie II**	**Alterskategorie III**	**Region**	**Geschlecht**	**Abstammung**	**BRAF/KRAS-Mutationsstatus**	**ECOG Perfomance-Status**	**Primäre Tumorlokalisation**	**Anzahl der Vortherapien**	**Typ der Vortherapie**	**PD-L1-Expressionsstatus I**	**PD-L1-Expressionsstatus II**	**Lynch-Syndrom**	**Zeit von der initialen Diagnose bis zur ersten Nivolumab-Dosis**	**Zeit von der letzten Vortherapie bis zur ersten Nivolumab-Dosis**	**Zeit vom Progress unter der letzten Vortherapie bis zur ersten Nivolumab-Dosis**
Mortalität																	
OS	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	○	○	○	●	n.d.	n.d.	n.d.
Morbidität																	
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität																	
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
Verträglichkeit																	
Jegliche UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.

●: Gemäß Studienprotokoll geplante Subgruppenanalyse. ○: Für das vorliegende Dossier durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

In Tabelle 4-62 sind die durchgeführten Subgruppenanalysen aufgeführt. Die Methodik zur Subgruppenanalyse ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben; im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen dargestellt.

Da mit CA209-142 nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet vorliegt, ist die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

4.3.2.3.3.7.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Patienten mit Ereignis n/N (%)***	***Kaplan-Meier-Schätzer (Monate) [95 %-KI]***
Gesamtüberleben		
N	119	119
Gesamtüberleben	35/119 (29,4)	N.A. [N.A.; N.A.]
Alterskategorie I		
< 65 Jahre	22/81 (27,2)	N.A. [N.A.; N.A.]
≥ 65 und < 75 Jahre	7/27 (25,9)	N.A. [N.A.; N.A.]
≥ 75 Jahre	6/11 (54,5)	23.06 [4,76; N.A.]
Alterskategorie II		
< 65 Jahre	22/81 (27,2)	N.A. [N.A.; N.A.]
≥ 65 Jahre	13/38 (34,2)	N.A. [30,95; N.A.]
Alterskategorie III		
< 75 Jahre	29/108 (26,9)	N.A. [N.A.; N.A.]
≥ 75 Jahre	6/11 (54,5)	23.06 [4,76; N.A.]
Region		
USA/Kanada	12/34 (35,3)	N.A. [32,79; N.A.]
Europe	21/76 (27,6)	N.A. [N.A.; N.A.]
Rest der Welt	2/9 (22,2)	N.M.E.
Geschlecht		
Männlich	24/70 (34,3)	N.A. [N.A.; N.A.]
Weiblich	11/49 (22,4)	N.A. [N.A.; N.A.]

CA209-142	***Patienten mit Ereignis n/N (%)***	***Kaplan-Meier-Schätzer (Monate) [95 %-KI]***
Abstammung		
Weiß	33/110 (30,0)	N.M.E.
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	N.M.E.
Asiatisch	1/3 (33,3)	N.M.E.
Andere	0/4	N.M.E.
BRAF/KRAS-Mutationsstatus		
KRAS/BRAF Wildtyp	10/31 (32,3)	N.A. [23,06; N.A.]
BRAF mutiert	14/44 (31,8)	N.A. [N.A.; N.A.]
KRAS mutiert	7/30 (23,3)	N.A. [N.A.; N.A.]
Unbekannt	4/14 (28,6)	N.A. [33,94; N.A.]
ECOG Perfomance-Status		
0	19/54 (35,2)	N.A. [N.A.; N.A.]
1	16/65 (24,6)	N.A. [N.A.; N.A.]
Primäre Tumorlokalisation		
Rektum	4/6 (66,7)	N.M.E.
Sigmoid	8/10 (80,0)	11.30 [1,84; 17,18]
Kolon	23/103 (22,3)	N.A. [N.A.; N.A.]
Anzahl der Vortherapien		
0	0/1	N.M.E.
1	8/27 (29,6)	N.A. [41,23; N.A.]
2	11/43 (25,6)	N.A. [N.A.; N.A.]
3	7/29 (24,1)	N.A. [N.A.; N.A.]
≥ 4	9/19 (47,4)	N.A. [4,76; N.A.]
Typ der Vortherapie		
5FU-Oxa-Iri	23/82 (28,0)	N.A. [N.A.; N.A.]
Andere	12/36 (33,3)	N.A. [41,23; N.A.]
Keine Vortherapie	0/1	N.M.E.
PD-L1-Expressionsstatus I		
≥ 1 %	4/27 (14,8)	N.A. [N.A.; N.A.]
< 1 %	25/75 (33,3)	N.A. [N.A.; N.A.]
Nicht berichtet	6/17 (35,3)	N.A. [23,06; N.A.]
PD-L1-Expressionsstatus II		
≥ 5 %	1/15 (6,7)	N.A. [N.A.; N.A.]
< 5 %	28/87 (32,2)	N.A. [N.A.; N.A.]
Nicht berichtet	6/17 (35,3)	N.A. [23,06; N.A.]
Lynch-Snydrom		
Ja	9/36 (25,0)	N.A. [N.A.; N.A.]
Nein	12/45 (26,7)	N.A. [N.A.; N.A.]
Unbekannt	14/38 (36,8)	N.A. [17,68; N.A.]

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E. = *Not meaningful estimate*; Oxa: Oxaliplatin

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben homogen zu denen der Gesamtanalyse (Tabelle 4-63). Größere numerische Differenzen in den Ereignisraten wurden in den folgenen Subgruppen beobachtet:

- Alterskategorie I und III: Erhöhte Ereignisraten in der Population der Patienten ≥ 75 Jahre
- Primäre Tumorlokalisation: Erhöhte Ereignisraten bei Tumorlokalisation im Rektum und Sigmoid im Vergleich zum Kolon
- Anzahl der Vortherapien: Erhöhte Ereignisraten in der Patientenpopulation mit ≥ 4 Vortherapien
- PD-L1-Expressionsstatus I und II: Niedrigere Ereignisraten in den Patientenpopulationen mit PD-L1-Expression ≥ 1 % bzw. ≥ 5 %

Diese Unterschiede besitzen aufgrund der geringen Fallzahl und geringer Ereignisraten nur eine eingeschränkte Aussagekraft und haben keinen Einfluss auf die generelle Wirksamkeit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in diesen Subgruppen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

4.3.2.3.3.7.2 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – EQ-5D VAS

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
EQ-5D VAS Responder[a] (MID = 7)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	53/72 (73,6)	7/72 (9,7)	40/72 (55,6)
≥ 65 und < 75 Jahre	15/24 (62,5)	5/24 (20,8)	10/24 (41,7)
≥ 75 Jahre	6/10 (60,0)	3/10 (30,0)	3/10 (30,0)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	53/72 (73,6)	7/72 (9,7)	40/72 (55,6)
≥ 65 Jahre	21/34 (61,8)	8/34 (23,5)	13/34 (38,2)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	68/96 (70,8)	12/96 (12,5)	50/96 (52,1)
≥ 75 Jahre	6/10 (60,0)	3/10 (30,0)	3/10 (30,0)
Region			
USA/Kanada	16/29 (55,2)	3/29 (10,3)	17/29 (58,6)
Europe	53/69 (76,8)	12/69 (17,4)	32/69 (46,4)
Rest der Welt	5/8 (62,5)	N.A.	4/8 (50,0)
Geschlecht			
Männlich	44/63 (69,8)	8/63 (12,7)	33/63 (52,4)
Weiblich	30/43 (69,8)	7/43 (16,3)	20/43 (46,5)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Abstammung			
Weiß	70/99 (70,7)	14/99 (14,1)	49/99 (49,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	2/2 (100,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Asiatisch	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
Andere	2/4 (50,0)	1/4 (25,0)	2/4 (50,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	18/24 (75,0)	3/24 (12,5)	15/24 (62,5)
BRAF mutiert	31/41 (75,6)	4/41 (9,8)	17/41 (41,5)
KRAS mutiert	17/28 (60,7)	6/28 (21,4)	11/28 (39,3)
Unbekannt	8/13 (61,5)	2/13 (15,4)	10/13 (76,9)
ECOG Perfomance-Status			
0	33/50 (66,0)	7/50 (14,0)	27/50 (54,0)
1	41/56 (73,2)	8/56 (14,3)	26/56 (46,4)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	5/5 (100,0)	N.A.	3/5 (60,0)
Sigmoid	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	4/8 (50,0)
Kolon	67/93 (72,0)	12/93 (12,9)	46/93 (49,5)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	N.A.
1	16/26 (61,5)	4/26 (15,4)	13/26 (50,0)
2	29/38 (76,3)	2/38 (5,3)	22/38 (57,9)
3	18/25 (72,0)	5/25 (20,0)	10/25 (40,0)
≥ 4	10/16 (62,5)	4/16 (25,0)	8/16 (50,0)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	54/74 (73,0)	10/74 (13,5)	37/74 (50,0)
Andere	20/32 (62,5)	5/32 (15,6)	16/32 (50,0)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	18/22 (81,8)	N.A.	12/22 (54,5)
< 1 %	46/67 (68,7)	11/67 (16,4)	34/67 (50,7)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	11/13 (84,6)	N.A.	6/13 (46,2)
< 5 %	53/76 (69,7)	11/76 (14,5)	40/76 (52,6)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	27/31 (87,1)	1/31 (3,2)	18/31 (58,1)
Nein	27/40 (67,5)	8/40 (20,0)	17/40 (42,5)
Unbekannt	20/35 (57,1)	6/35 (17,1)	18/35 (51,4)
EQ-5D VAS Responder[a] (MID = 10)			

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	53/72 (73,6)	8/72 (11,1)	37/72 (51,4)
≥ 65 und < 75 Jahre	15/24 (62,5)	5/24 (20,8)	10/24 (41,7)
≥ 75 Jahre	6/10 (60,0)	3/10 (30,0)	3/10 (30,0)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	53/72 (73,6)	8/72 (11,1)	37/72 (51,4)
≥ 65 Jahre	21/34 (61,8)	8/34 (23,5)	13/34 (38,2)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	68/96 (70,8)	13/96 (13,5)	47/96 (49,0)
≥ 75 Jahre	6/10 (60,0)	3/10 (30,0)	3/10 (30,0)
Region			
USA/Kanada	16/29 (55,2)	3/29 (10,3)	17/29 (58,6)
Europe	53/69 (76,8)	12/69 (17,4)	31/69 (44,9)
Rest der Welt	5/8 (62,5)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)
Geschlecht			
Männlich	44/63 (69,8)	9/63 (14,3)	31/63 (49,2)
Weiblich	30/43 (69,8)	7/43 (16,3)	19/43 (44,2)
Abstammung			
Weiß	70/99 (70,7)	15/99 (15,2)	46/99 (46,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	2/2 (100,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Asiatisch	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
Andere	2/4 (50,0)	1/4 (25,0)	2/4 (50,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	18/24 (75,0)	3/24 (12,5)	14/24 (58,3)
BRAF mutiert	31/41 (75,6)	4/41 (9,8)	16/41 (39,0)
KRAS mutiert	17/28 (60,7)	7/28 (25,0)	10/28 (35,7)
Unbekannt	8/13 (61,5)	2/13 (15,4)	10/13 (76,9)
ECOG Perfomance-Status			
0	33/50 (66,0)	8/50 (16,0)	24/50 (48,0)
1	41/56 (73,2)	8/56 (14,3)	26/56 (46,4)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	5/5 (100,0)	N.A.	2/5 (40,0)
Sigmoid	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	4/8 (50,0)
Kolon	67/93 (72,0)	13/93 (14,0)	44/93 (47,3)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	N.A.
1	16/26 (61,5)	4/26 (15,4)	13/26 (50,0)
2	29/38 (76,3)	3/38 (7,9)	20/38 (52,6)
3	18/25 (72,0)	5/25 (20,0)	9/25 (36,0)
≥ 4	10/16 (62,5)	4/16 (25,0)	8/16 (50,0)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	54/74 (73,0)	11/74 (14,9)	34/74 (45,9)
Andere	20/32 (62,5)	5/32 (15,6)	16/32 (50,0)
Keine Vortherapie	-	-	-

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	18/22 (81,8)	N.A.	12/22 (54,5)
< 1 %	46/67 (68,7)	12/67 (17,9)	31/67 (46,3)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	11/13 (84,6)	N.A.	6/13 (46,2)
< 5 %	53/76 (69,7)	12/76 (15,8)	37/76 (48,7)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	27/31 (87,1)	1/31 (3,2)	17/31 (54,8)
Nein	27/40 (67,5)	9/40 (22,5)	16/40 (40,0)
Unbekannt	20/35 (57,1)	6/35 (17,1)	17/35 (48,6)
EQ-5D VAS Responder[a] (MID = 15)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	43/72 (59,7)	17/72 (23,6)	29/72 (40,3)
≥ 65 und < 75 Jahre	13/24 (54,2)	6/24 (25,0)	7/24 (29,2)
≥ 75 Jahre	5/10 (50,0)	4/10 (40,0)	3/10 (30,0)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	43/72 (59,7)	17/72 (23,6)	29/72 (40,3)
≥ 65 Jahre	18/34 (52,9)	10/34 (29,4)	10/34 (29,4)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	56/96 (58,3)	23/96 (24,0)	36/96 (37,5)
≥ 75 Jahre	5/10 (50,0)	4/10 (40,0)	3/10 (30,0)
Region			
USA/Kanada	12/29 (41,4)	8/29 (27,6)	14/29 (48,3)
Europe	45/69 (65,2)	16/69 (23,2)	24/69 (34,8)
Rest der Welt	4/8 (50,0)	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)
Geschlecht			
Männlich	35/63 (55,6)	15/63 (23,8)	25/63 (39,7)
Weiblich	26/43 (60,5)	12/43 (27,9)	14/43 (32,6)
Abstammung			
Weiß	58/99 (58,6)	26/99 (26,3)	35/99 (35,4)
Schwarz oder afroamerikanisch	2/2 (100,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Asiatisch	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
Andere	1/4 (25,0)	1/4 (25,0)	2/4 (50,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	13/24 (54,2)	7/24 (29,2)	11/24 (45,8)
BRAF mutiert	26/41 (63,4)	9/41 (22,0)	14/41 (34,1)
KRAS mutiert	17/28 (60,7)	8/28 (28,6)	6/28 (21,4)
Unbekannt	5/13 (38,5)	3/13 (23,1)	8/13 (61,5)
ECOG Perfomance-Status			
0	28/50 (56,0)	12/50 (24,0)	20/50 (40,0)
1	33/56 (58,9)	15/56 (26,8)	19/56 (33,9)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	5/5 (100,0)	N.A.	2/5 (40,0)
Sigmoid	1/8 (12,5)	4/8 (50,0)	4/8 (50,0)
Kolon	55/93 (59,1)	23/93 (24,7)	33/93 (35,5)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	N.A.
1	12/26 (46,2)	7/26 (26,9)	11/26 (42,3)
2	26/38 (68,4)	6/38 (15,8)	16/38 (42,1)
3	15/25 (60,0)	8/25 (32,0)	6/25 (24,0)
≥ 4	7/16 (43,8)	6/16 (37,5)	6/16 (37,5)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	45/74 (60,8)	19/74 (25,7)	25/74 (33,8)
Andere	16/32 (50,0)	8/32 (25,0)	14/32 (43,8)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	15/22 (68,2)	3/22 (13,6)	10/22 (45.5)
< 1 %	38/67 (56,7)	19/67 (28.4)	22/67 (32.8)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	10/13 (76.9)	1/13 (7.7)	5/13 (38,5)
< 5 %	43/76 (56.6)	21/76 (27,6)	27/76 (35,5)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	21/31 (67,7)	5/31 (16,1)	14/31 (45,2)
Nein	23/40 (57,5)	13/40 (32,5)	10/40 (25,0)
Unbekannt	17/35 (48,6)	9/35 (25,7)	15/35 (42,9)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS vergleichbar zu denen der Gesamtanalyse (Tabelle 4-64). Die Ergebnisse der Responderauswertung mit einer MID von 10 bzw. 15 Punkten zeigen nur leichte Abweichungen zur Analyse mit einer MID von 7 Punkten.

Auffällige numerische Differenzen in Responderanalysen wurden nur in Subgruppen beobachtet, in denen die Patienten nicht gleichverteilt waren, wie z. B. der Abstammung. Diese Unterschiede besitzen daher nur eine eingeschränkte Aussagekraft und ändern nichts an der generellen Wirksamkeit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in diesen Subgruppen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

4.3.2.3.3.7.3 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Ermüdung – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Ermüdung Responder[a] (MID = 10)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	28/74 (37,8)	4/74 (5,4)	62/74 (83,8)
≥ 65 und < 75 Jahre	9/24 (37,5)	2/24 (8,3)	18/24 (75,0)
≥ 75 Jahre	5/11 (45,5)	2/11 (18,2)	7/11 (63,6)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	28/74 (37,8)	4/74 (5,4)	62/74 (83,8)
≥ 65 Jahre	14/35 (40,0)	4/35 (11,4)	25/35 (71,4)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	37/98 (37,8)	6/98 (6,1)	80/98 (81,6)
≥ 75 Jahre	5/11 (45,5)	2/11 (18,2)	7/11 (63,6)
Region			
USA/Kanada	14/31 (45,2)	2/31 (6,5)	23/31 (74,2)
Europe	24/70 (34,3)	5/70 (7,1)	58/70 (82,9)
Rest der Welt	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
Geschlecht			
Männlich	26/63 (41,3)	2/63 (3,2)	51/63 (81,0)
Weiblich	16/46 (34,8)	6/46 (13,0)	36/46 (78,3)
Abstammung			
Weiß	38/101 (37,6)	8/101 (7,9)	80/101 (79,2)
Schwarz oder afroamerikanisch	N.A.	N.A.	2/2 (100,0)
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Andere	3/4 (75,0)	N.A.	4/4 (100,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	10/26 (38,5)	2/26 (7,7)	20/26 (76,9)
BRAF mutiert	16/41 (39,0)	3/41 (7,3)	32/41 (78,0)
KRAS mutiert	10/29 (34,5)	2/29 (6,9)	25/29 (86,2)
Unbekannt	6/13 (46,2)	1/13 (7,7)	10/13 (76,9)
ECOG Perfomance-Status			
0	22/50 (44,0)	4/50 (8,0)	39/50 (78,0)
1	20/59 (33,9)	4/59 (6,8)	48/59 (81,4)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	1/5 (20,0)	N.A.	5/5 (100,0)
Sigmoid	4/8 (50,0)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)
Kolon	37/96 (38,5)	6/96 (6,3)	79/96 (82,3)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
1	10/26 (38,5)	1/26 (3,8)	21/26 (80,8)
2	19/40 (47,5)	1/40 (2,5)	33/40 (82,5)
3	9/26 (34,6)	2/26 (7,7)	21/26 (80,8)
≥ 4	4/16 (25,0)	4/16 (25,0)	11/16 (68,8)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	29/76 (38,2)	6/76 (7,9)	61/76 (80,3)
Andere	13/33 (39,4)	2/33 (6,1)	26/33 (78,8)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	10/24 (41,7)	N.A.	21/24 (87,5)
< 1 %	24/68 (35,3)	5/68 (7,4)	55/68 (80,9)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	6/14 (42,9)	N.A.	13/14 (92,9)
< 5 %	28/78 (35,9)	5/78 (6,4)	63/78 (80,8)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	14/32 (43,8)	1/32 (3,1)	28/32 (87,5)
Nein	16/42 (38,1)	1/42 (2,4)	36/42 (85,7)
Unbekannt	12/35 (34,3)	6/35 (17,1)	23/35 (65,7)
Ermüdung Responder[a] (MID = 15)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	17/74 (23,0)	13/74 (17,6)	52/74 (70,3)
≥ 65 und < 75 Jahre	9/24 (37,5)	3/24 (12,5)	15/24 (62,5)
≥ 75 Jahre	2/11 (18,2)	3/11 (27,3)	6/11 (54,5)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	17/74 (23,0)	13/74 (17,6)	52/74 (70,3)
≥ 65 Jahre	11/35 (31,4)	6/35 (17,1)	21/35 (60,0)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	52/74 (70,3)	16/98 (16,3)	67/98 (68,4)
≥ 75 Jahre	21/35 (60,0)	3/11 (27,3)	6/11 (54,5)
Region			
USA/Kanada	11/31 (35,5)	6/31 (19,4)	17/31 (54,8)
Europe	14/70 (20,0)	12/70 (17,1)	51/70 (72,9)
Rest der Welt	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	5/8 (62,5)
Geschlecht			
Männlich	19/63 (30,2)	7/63 (11,1)	46/63 (73,0)
Weiblich	9/46 (19,6)	12/46 (26,1)	27/46 (58,7)
Abstammung			
Weiß	26/101 (25,7)	17/101 (16,8)	68/101 (67,3)
Schwarz oder afroamerikanisch	N.A.	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)
Asiatisch	N.A.	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)
Andere	2/4 (50,0)	N.A.	3/4 (75,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Wildtyp	7/26 (26,9)	4/26 (15,4)	17/26 (65,4)
BRAF mutiert	11/41 (26,8)	6/41 (14,6)	28/41 (68,3)
KRAS mutiert	5/29 (17,2)	5/29 (17,2)	21/29 (72,4)
Unbekannt	5/13 (38,5)	4/13 (30,8)	7/13 (53,8)
ECOG Perfomance-Status			
0	17/50 (34,0)	9/50 (18,0)	32/50 (64,0)
1	11/59 (18,6)	10/59 (16,9)	41/59 (69,5)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	N.A.	1/5 (20,0)	4/5 (80,0)
Sigmoid	3/8 (37,5)	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)
Kolon	25/96 (26,0)	14/96 (14,6)	68/96 (70,8)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
1	7/26 (26,9)	6/26 (23,1)	16/26 (61,5)
2	13/40 (32,5)	3/40 (7,5)	28/40 (70,0)
3	4/26 (15,4)	5/26 (19,2)	19/26 (73,1)
≥ 4	4/16 (25,0)	5/16 (31,3)	9/16 (56,3)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	20/76 (26,3)	11/76 (14,5)	53/76 (69,7)
Andere	8/33 (24,2)	8/33 (24,2)	20/33 (60,6)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	7/24 (29,2)	2/24 (8,3)	18/24 (75,0)
< 1 %	16/68 (23,5)	13/68 (19,1)	46/68 (67,6)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	4/14 (28,6)	1/14 (7,1)	12/14 (85,7)
< 5 %	19/78 (24,4)	14/78 (17,9)	52/78 (66,7)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	9/32 (28,1)	4/32 (12,5)	25/32 (78,1)
Nein	9/42 (21,4)	6/42 (14,3)	28/42 (66,7)
Unbekannt	10/35 (28,6)	9/35 (25,7)	20/35 (57,1)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Übelkeit und Erbrechen Responder[a] (MID = 10)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	26/74 (35,1)	31/74 (41,9)	21/74 (28,4)
≥ 65 und < 75 Jahre	11/24 (45,8)	10/24 (41,7)	4/24 (16,7)
≥ 75 Jahre	1/11 (9,1)	7/11 (63,6)	3/11 (27,3)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	26/74 (35,1)	31/74 (41,9)	21/74 (28,4)
≥ 65 Jahre	12/35 (34,3)	17/35 (48,6)	7/35 (20,0)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	37/98 (37,8)	41/98 (41,8)	25/98 (25,5)
≥ 75 Jahre	1/11 (9,1)	7/11 (63,6)	3/11 (27,3)
Region			
USA/Kanada	14/31 (45,2)	11/31 (35,5)	8/31 (25,8)
Europe	20/70 (28,6)	34/70 (48,6)	19/70 (27,1)
Rest der Welt	4/8 (50,0)	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)
Geschlecht			
Männlich	24/63 (38,1)	29/63 (46,0)	12/63 (19,0)
Weiblich	14/46 (30,4)	19/46 (41,3)	16/46 (34,8)
Abstammung			
Weiß	34/101 (33,7)	46/101 (45,5)	26/101 (25,7)
Schwarz oder afroamerikanisch	N.A.	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Andere	3/4 (75,0)	1/4 (25,0)	N.A.
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	6/26 (23,1)	14/26 (53,8)	7/26 (26,9)
BRAF mutiert	17/41 (41,5)	19/41 (46,3)	8/41 (19,5)
KRAS mutiert	9/29 (31,0)	11/29 (37,9)	10/29 (34,5)
Unbekannt	6/13 (46,2)	4/13 (30,8)	3/13 (23,1)
ECOG Perfomance-Status			
0	21/50 (42,0)	27/50 (54,0)	2/50 (4,0)
1	17/59 (28,8)	21/59 (35,6)	26/59 (44,1)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	1/5 (20,0)	4/5 (80,0)	N.A.
Sigmoid	3/8 (37,5)	5/8 (62,5)	1/8 (12,5)
Kolon	34/96 (35,4)	39/96 (40,6)	27/96 (28,1)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	1/1 (100,0)
1	10/26 (38,5)	12/26 (46,2)	5/26 (19,2)
2	12/40 (30,0)	18/40 (45,0)	11/40 (27,5)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
3	9/26 (34,6)	10/26 (38,5)	9/26 (34,6)
≥ 4	6/16 (37,5)	8/16 (50,0)	2/16 (12,5)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	26/76 (34,2)	33/76 (43,4)	20/76 (26,3)
Andere	12/33 (36,4)	15/33 (45,5)	8/33 (24,2)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	10/24 (41,7)	9/24 (37,5)	6/24 (25,0)
< 1 %	24/68 (35,3)	29/68 (42,6)	17/68 (25,0)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	6/14 (42,9)	4/14 (28,6)	5/14 (35,7)
< 5 %	28/78 (35,9)	34/78 (43,6)	18/78 (23,1)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	12/32 (37,5)	14/32 (43,8)	7/32 (21,9)
Nein	14/42 (33,3)	16/42 (38,1)	15/42 (35,7)
Unbekannt	12/35 (34,3)	18/35 (51,4)	6/35 (17,1)
Übelkeit und Erbrechen Responder[a] (MID = 15)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	26/74 (35,1)	31/74 (41,9)	21/74 (28,4)
≥ 65 und < 75 Jahre	11/24 (45,8)	10/24 (41,7)	4/24 (16,7)
≥ 75 Jahre	1/11 (9,1)	7/11 (63,6)	3/11 (27,3)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	26/74 (35,1)	31/74 (41,9)	21/74 (28,4)
≥ 65 Jahre	12/35 (34,3)	17/35 (48,6)	7/35 (20,0)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	37/98 (37,8)	41/98 (41,8)	25/98 (25,5)
≥ 75 Jahre	1/11 (9,1)	7/11 (63,6)	3/11 (27,3)
Region			
USA/Kanada	14/31 (45,2)	11/31 (35,5)	8/31 (25,8)
Europe	20/70 (28,6)	34/70 (48,6)	19/70 (27,1)
Rest der Welt	4/8 (50,0)	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)
Geschlecht			
Männlich	24/63 (38,1)	29/63 (46,0)	12/63 (19,0)
Weiblich	14/46 (30,4)	19/46 (41,3)	16/46 (34,8)
Abstammung			
Weiß	34/101 (33,7)	46/101 (45,5)	26/101 (25,7)
Schwarz oder afroamerikanisch	N.A.	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Andere	3/4 (75,0)	1/4 (25,0)	N.A.

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	6/26 (23,1)	14/26 (53,8)	7/26 (26,9)
BRAF mutiert	17/41 (41,5)	19/41 (46,3)	8/41 (19,5)
KRAS mutiert	9/29 (31,0)	11/29 (37,9)	10/29 (34,5)
Unbekannt	6/13 (46,2)	4/13 (30,8)	3/13 (23,1)
ECOG Perfomance-Status			
0	21/50 (42,0)	27/50 (54,0)	2/50 (4,0)
1	17/59 (28,8)	21/59 (35,6)	26/59 (44,1)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	1/5 (20,0)	4/5 (80,0)	N.A.
Sigmoid	3/8 (37,5)	5/8 (62,5)	1/8 (12,5)
Kolon	34/96 (35,4)	39/96 (40,6)	27/96 (28,1)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	1/1 (100,0)
1	10/26 (38,5)	12/26 (46,2)	5/26 (19,2)
2	12/40 (30,0)	18/40 (45,0)	11/40 (27,5)
3	9/26 (34,6)	10/26 (38,5)	9/26 (34,6)
≥ 4	6/16 (37,5)	8/16 (50,0)	2/16 (12,5)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	26/76 (34,2)	33/76 (43,4)	20/76 (26,3)
Andere	12/33 (36,4)	15/33 (45,5)	8/33 (24,2)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	10/24 (41,7)	9/24 (37,5)	6/24 (25,0)
< 1 %	24/68 (35,3)	29/68 (42,6)	17/68 (25,0)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	6/14 (42,9)	4/14 (28,6)	5/14 (35,7)
< 5 %	28/78 (35,9)	34/78 (43,6)	18/78 (23,1)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	12/32 (37,5)	14/32 (43,8)	7/32 (21,9)
Nein	14/42 (33,3)	16/42 (38,1)	15/42 (35,7)
Unbekannt	12/35 (34,3)	18/35 (51,4)	6/35 (17,1)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Schmerz Responder[a] (MID = 10)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	30/74 (40,5)	5/74 (6,8)	57/74 (77,0)
≥ 65 und < 75 Jahre	12/24 (50,0)	5/24 (20,8)	13/24 (54,2)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	3/11 (27,3)	7/11 (63,6)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	30/74 (40,5)	5/74 (6,8)	57/74 (77,0)
≥ 65 Jahre	16/35 (45,7)	8/35 (22,9)	20/35 (57,1)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	42/98 (42,9)	10/98 (10,2)	70/98 (71,4)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	3/11 (27,3)	7/11 (63,6)
Region			
USA/Kanada	18/31 (58,1)	1/31 (3,2)	25/31 (80,6)
Europe	22/70 (31,4)	12/70 (17,1)	47/70 (67,1)
Rest der Welt	6/8 (75,0)	N.A.	5/8 (62,5)
Geschlecht			
Männlich	28/63 (44,4)	6/63 (9,5)	43/63 (68,3)
Weiblich	18/46 (39,1)	7/46 (15,2)	34/46 (73,9)
Abstammung			
Weiß	41/101 (40,6)	13/101 (12,9)	69/101 (68,3)
Schwarz oder afroamerikanisch	N.A.	N.A.	2/2 (100,0)
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	2/2 (100,0)
Andere	4/4 (100,0)	N.A.	4/4 (100,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	4/26 (15,4)	5/26 (19,2)	18/26 (69,2)
BRAF mutiert	17/41 (41,5)	4/41 (9,8)	31/41 (75,6)
KRAS mutiert	16/29 (55,2)	4/29 (13,8)	21/29 (72,4)
Unbekannt	9/13 (69,2)	N.A.	7/13 (53,8)
ECOG Perfomance-Status			
0	25/50 (50,0)	8/50 (16,0)	30/50 (60,0)
1	21/59 (35,6)	5/59 (8,5)	47/59 (79,7)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	N.A.	2/5 (40,0)	3/5 (60,0)
Sigmoid	4/8 (50,0)	2/8 (25,0)	5/8 (62,5)
Kolon	42/96 (43,8)	9/96 (9,4)	69/96 (71,9)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
1	12/26 (46,2)	4/26 (15,4)	15/26 (57,7)
2	18/40 (45,0)	6/40 (15,0)	28/40 (70,0)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
3	11/26 (42,3)	1/26 (3,8)	20/26 (76,9)
≥ 4	5/16 (31,3)	2/16 (12,5)	13/16 (81,3)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	30/76 (39,5)	9/76 (11,8)	56/76 (73,7)
Andere	16/33 (48,5)	4/33 (12,1)	21/33 (63,6)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	9/24 (37,5)	1/24 (4,2)	19/24 (79,2)
< 1 %	29/68 (42,6)	8/68 (11,8)	47/68 (69,1)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	4/14 (28,6)	1/14 (7,1)	12/14 (85,7)
< 5 %	34/78 (43,6)	8/78 (10,3)	54/78 (69,2)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	10/32 (31,3)	2/32 (6,3)	24/32 (75,0)
Nein	20/42 (47,6)	5/42 (11,9)	32/42 (76,2)
Unbekannt	16/35 (45,7)	6/35 (17,1)	21/35 (60,0)
Schmerz Responder[a] (MID = 15)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	30/74 (40,5)	5/74 (6,8)	57/74 (77,0)
≥ 65 und < 75 Jahre	12/24 (50,0)	5/24 (20,8)	13/24 (54,2)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	3/11 (27,3)	7/11 (63,6)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	30/74 (40,5)	5/74 (6,8)	57/74 (77,0)
≥ 65 Jahre	16/35 (45,7)	8/35 (22,9)	20/35 (57,1)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	42/98 (42,9)	10/98 (10,2)	70/98 (71,4)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	3/11 (27,3)	7/11 (63,6)
Region			
USA/Kanada	18/31 (58,1)	1/31 (3,2)	25/31 (80,6)
Europe	22/70 (31,4)	12/70 (17,1)	47/70 (67,1)
Rest der Welt	6/8 (75,0)	N.A.	5/8 (62,5)
Geschlecht			
Männlich	28/63 (44,4)	6/63 (9,5)	43/63 (68,3)
Weiblich	18/46 (39,1)	7/46 (15,2)	34/46 (73,9)
Abstammung			
Weiß	41/101 (40,6)	13/101 (12,9)	69/101 (68,3)
Schwarz oder afroamerikanisch	N.A.	N.A.	2/2 (100,0)
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	2/2 (100,0)
Andere	4/4 (100,0)	N.A.	4/4 (100,0)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	4/26 (15,4)	5/26 (19,2)	18/26 (69,2)
BRAF mutiert	17/41 (41,5)	4/41 (9,8)	31/41 (75,6)
KRAS mutiert	16/29 (55,2)	4/29 (13,8)	21/29 (72,4)
Unbekannt	9/13 (69,2)	N.A.	7/13 (53,8)
ECOG Perfomance-Status			
0	25/50 (50,0)	8/50 (16,0)	30/50 (60,0)
1	21/59 (35,6)	5/59 (8,5)	47/59 (79,7)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	N.A.	2/5 (40,0)	3/5 (60,0)
Sigmoid	4/8 (50,0)	2/8 (25,0)	5/8 (62,5)
Kolon	42/96 (43,8)	9/96 (9,4)	69/96 (71,9)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
1	12/26 (46,2)	4/26 (15,4)	15/26 (57,7)
2	18/40 (45,0)	6/40 (15,0)	28/40 (70,0)
3	11/26 (42,3)	1/26 (3,8)	20/26 (76,9)
≥ 4	5/16 (31,3)	2/16 (12,5)	13/16 (81,3)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	30/76 (39,5)	9/76 (11,8)	56/76 (73,7)
Andere	16/33 (48,5)	4/33 (12,1)	21/33 (63,6)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	9/24 (37,5)	1/24 (4,2)	19/24 (79,2)
< 1 %	29/68 (42,6)	8/68 (11,8)	47/68 (69,1)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	4/14 (28,6)	1/14 (7,1)	12/14 (85,7)
< 5 %	34/78 (43,6)	8/78 (10,3)	54/78 (69,2)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	10/32 (31,3)	2/32 (6,3)	24/32 (75,0)
Nein	20/42 (47,6)	5/42 (11,9)	32/42 (76,2)
Unbekannt	16/35 (45,7)	6/35 (17,1)	21/35 (60,0)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Atemnot – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Atemnot Responder[a] (MID = 10)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	23/74 (31,1)	28/74 (37,8)	27/74 (36,5)
≥ 65 und < 75 Jahre	7/24 (29,2)	10/24 (41,7)	8/24 (33,3)
≥ 75 Jahre	5/11 (45,5)	4/11 (36,4)	2/11 (18,2)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	23/74 (31,1)	28/74 (37,8)	27/74 (36,5)
≥ 65 Jahre	12/35 (34,3)	14/35 (40,0)	10/35 (28,6)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	30/98 (30,6)	38/98 (38,8)	35/98 (35,7)
≥ 75 Jahre	5/11 (45,5)	4/11 (36,4)	2/11 (18,2)
Region			
USA/Kanada	11/31 (35,5)	16/31 (51,6)	5/31 (16,1)
Europe	21/70 (30,0)	24/70 (34,3)	29/70 (41,4)
Rest der Welt	3/8 (37,5)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)
Geschlecht			
Männlich	18/63 (28,6)	21/63 (33,3)	25/63 (39,7)
Weiblich	17/46 (37,0)	21/46 (45,7)	12/46 (26,1)
Abstammung			
Weiß	31/101 (30,7)	39/101 (38,6)	35/101 (34,7)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Asiatisch	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)
Andere	2/4 (50,0)	2/4 (50,0)	N.A.
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	5/26 (19,2)	15/26 (57,7)	7/26 (26,9)
BRAF mutiert	11/41 (26,8)	16/41 (39,0)	15/41 (36,6)
KRAS mutiert	12/29 (41,4)	8/29 (27,6)	11/29 (37,9)
Unbekannt	7/13 (53,8)	3/13 (23,1)	4/13 (30,8)
ECOG Perfomance-Status			
0	18/50 (36,0)	21/50 (42,0)	14/50 (28,0)
1	17/59 (28,8)	21/59 (35,6)	23/59 (39,0)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	2/5 (40,0)	1/5 (20,0)	3/5 (60,0)
Sigmoid	1/8 (12,5)	7/8 (87,5)	N.A.
Kolon	32/96 (33,3)	34/96 (35,4)	34/96 (35,4)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
1	14/26 (53,8)	10/26 (38,5)	3/26 (11,5)
2	12/40 (30,0)	16/40 (40,0)	13/40 (32,5)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
3	8/26 (30,8)	8/26 (30,8)	13/26 (50,0)
≥ 4	1/16 (6,3)	8/16 (50,0)	7/16 (43,8)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	19/76 (25,0)	30/76 (39,5)	30/76 (39,5)
Andere	16/33 (48,5)	12/33 (36,4)	7/33 (21,2)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	11/24 (45,8)	9/24 (37,5)	4/24 (16,7)
< 1 %	20/68 (29,4)	23/68 (33,8)	29/68 (42,6)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	7/14 (50,0)	4/14 (28,6)	3/14 (21,4)
< 5 %	24/78 (30,8)	28/78 (35,9)	30/78 (38,5)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	8/32 (25,0)	13/32 (40,6)	12/32 (37,5)
Nein	15/42 (35,7)	15/42 (35,7)	14/42 (33,3)
Unbekannt	12/35 (34,3)	14/35 (40,0)	11/35 (31,4)
Atemnot Responder[a] (MID = 15)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	23/74 (31,1)	28/74 (37,8)	27/74 (36,5)
≥ 65 und < 75 Jahre	7/24 (29,2)	10/24 (41,7)	8/24 (33,3)
≥ 75 Jahre	5/11 (45,5)	4/11 (36,4)	2/11 (18,2)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	23/74 (31,1)	28/74 (37,8)	27/74 (36,5)
≥ 65 Jahre	12/35 (34,3)	14/35 (40,0)	10/35 (28,6)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	30/98 (30,6)	38/98 (38,8)	35/98 (35,7)
≥ 75 Jahre	5/11 (45,5)	4/11 (36,4)	2/11 (18,2)
Region			
USA/Kanada	11/31 (35,5)	16/31 (51,6)	5/31 (16,1)
Europe	21/70 (30,0)	24/70 (34,3)	29/70 (41,4)
Rest der Welt	3/8 (37,5)	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)
Geschlecht			
Männlich	18/63 (28,6)	21/63 (33,3)	25/63 (39,7)
Weiblich	17/46 (37,0)	21/46 (45,7)	12/46 (26,1)
Abstammung			
Weiß	31/101 (30,7)	39/101 (38,6)	35/101 (34,7)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Asiatisch	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)
Andere	2/4 (50,0)	2/4 (50,0)	N.A.

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	5/26 (19,2)	15/26 (57,7)	7/26 (26,9)
BRAF mutiert	11/41 (26,8)	16/41 (39,0)	15/41 (36,6)
KRAS mutiert	12/29 (41,4)	8/29 (27,6)	11/29 (37,9)
Unbekannt	7/13 (53,8)	3/13 (23,1)	4/13 (30,8)
ECOG Perfomance-Status			
0	18/50 (36,0)	21/50 (42,0)	14/50 (28,0)
1	17/59 (28,8)	21/59 (35,6)	23/59 (39,0)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	2/5 (40,0)	1/5 (20,0)	3/5 (60,0)
Sigmoid	1/8 (12,5)	7/8 (87,5)	N.A.
Kolon	32/96 (33,3)	34/96 (35,4)	34/96 (35,4)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
1	14/26 (53,8)	10/26 (38,5)	3/26 (11,5)
2	12/40 (30,0)	16/40 (40,0)	13/40 (32,5)
3	8/26 (30,8)	8/26 (30,8)	13/26 (50,0)
≥ 4	1/16 (6,3)	8/16 (50,0)	7/16 (43,8)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	19/76 (25,0)	30/76 (39,5)	30/76 (39,5)
Andere	16/33 (48,5)	12/33 (36,4)	7/33 (21,2)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	11/24 (45,8)	9/24 (37,5)	4/24 (16,7)
< 1 %	20/68 (29,4)	23/68 (33,8)	29/68 (42,6)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	7/14 (50,0)	4/14 (28,6)	3/14 (21,4)
< 5 %	24/78 (30,8)	28/78 (35,9)	30/78 (38,5)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	8/32 (25,0)	13/32 (40,6)	12/32 (37,5)
Nein	15/42 (35,7)	15/42 (35,7)	14/42 (33,3)
Unbekannt	12/35 (34,3)	14/35 (40,0)	11/35 (31,4)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Schlaflosigkeit Responder[a] (MID = 10)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	31/74 (41,9)	8/74 (10,8)	43/74 (58,1)
≥ 65 und < 75 Jahre	11/24 (45,8)	6/24 (25,0)	8/24 (33,3)
≥ 75 Jahre	5/11 (45,5)	2/11 (18,2)	6/11 (54,5)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	31/74 (41,9)	8/74 (10,8)	43/74 (58,1)
≥ 65 Jahre	16/35 (45,7)	8/35 (22,9)	14/35 (40,0)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	42/98 (42,9)	14/98 (14,3)	51/98 (52,0)
≥ 75 Jahre	5/11 (45,5)	2/11 (18,2)	6/11 (54,5)
Region			
USA/Kanada	12/31 (38,7)	5/31 (16,1)	16/31 (51,6)
Europe	31/70 (44,3)	9/70 (12,9)	36/70 (51,4)
Rest der Welt	4/8 (50,0)	2/8 (25,0)	5/8 (62,5)
Geschlecht			
Männlich	24/63 (38,1)	9/63 (14,3)	38/63 (60,3)
Weiblich	23/46 (50,0)	7/46 (15,2)	19/46 (41,3)
Abstammung			
Weiß	43/101 (42,6)	16/101 (15,8)	53/101 (52,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Andere	2/4 (50,0)	N.A.	2/4 (50,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	9/26 (34,6)	3/26 (11,5)	18/26 (69,2)
BRAF mutiert	15/41 (36,6)	8/41 (19,5)	20/41 (48,8)
KRAS mutiert	16/29 (55,2)	4/29 (13,8)	13/29 (44,8)
Unbekannt	7/13 (53,8)	1/13 (7,7)	6/13 (46,2)
ECOG Perfomance-Status			
0	24/50 (48,0)	6/50 (12,0)	26/50 (52,0)
1	23/59 (39,0)	10/59 (16,9)	31/59 (52,5)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	1/5 (20,0)	1/5 (20,0)	4/5 (80,0)
Sigmoid	5/8 (62,5)	N.A.	3/8 (37,5)
Kolon	41/96 (42,7)	15/96 (15,6)	50/96 (52,1)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
1	14/26 (53,8)	5/26 (19,2)	9/26 (34,6)
2	16/40 (40,0)	4/40 (10,0)	27/40 (67,5)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
3	12/26 (46,2)	4/26 (15,4)	12/26 (46,2)
≥ 4	5/16 (31,3)	3/16 (18,8)	8/16 (50,0)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	29/76 (38,2)	10/76 (13,2)	44/76 (57,9)
Andere	18/33 (54,5)	6/33 (18,2)	13/33 (39,4)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	6/24 (25,0)	3/24 (12,5)	15/24 (62,5)
< 1 %	33/68 (48,5)	10/68 (14,7)	36/68 (52,9)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	5/14 (35,7)	N.A.	9/14 (64,3)
< 5 %	34/78 (43,6)	13/78 (16,7)	42/78 (53,8)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	10/32 (31,3)	3/32 (9,4)	22/32 (68,8)
Nein	19/42 (45,2)	6/42 (14,3)	22/42 (52,4)
Unbekannt	18/35 (51,4)	7/35 (20,0)	13/35 (37,1)
Schlaflosigkeit Responder[a] (MID = 15)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	31/74 (41,9)	8/74 (10,8)	43/74 (58,1)
≥ 65 und < 75 Jahre	11/24 (45,8)	6/24 (25,0)	8/24 (33,3)
≥ 75 Jahre	5/11 (45,5)	2/11 (18,2)	6/11 (54,5)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	31/74 (41,9)	8/74 (10,8)	8/74 (10,8)
≥ 65 Jahre	16/35 (45,7)	8/35 (22,9)	8/35 (22,9)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	42/98 (42,9)	14/98 (14,3)	51/98 (52,0)
≥ 75 Jahre	5/11 (45,5)	2/11 (18,2)	6/11 (54,5)
Region			
USA/Kanada	12/31 (38,7)	5/31 (16,1)	16/31 (51,6)
Europe	31/70 (44,3)	9/70 (12,9)	36/70 (51,4)
Rest der Welt	4/8 (50,0)	2/8 (25,0)	5/8 (62,5)
Geschlecht			
Männlich	24/63 (38,1)	9/63 (14,3)	38/63 (60,3)
Weiblich	23/46 (50,0)	7/46 (15,2)	19/46 (41,3)
Abstammung			
Weiß	43/101 (42,6)	16/101 (15,8)	53/101 (52,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Andere	2/4 (50,0)	N.A.	2/4 (50,0)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	9/26 (34,6)	3/26 (11,5)	18/26 (69,2)
BRAF mutiert	15/41 (36,6)	8/41 (19,5)	20/41 (48,8)
KRAS mutiert	16/29 (55,2)	4/29 (13,8)	13/29 (44,8)
Unbekannt	7/13 (53,8)	1/13 (7,7)	6/13 (46,2)
ECOG Perfomance-Status			
0	24/50 (48,0)	6/50 (12,0)	26/50 (52,0)
1	23/59 (39,0)	10/59 (16,9)	31/59 (52,5)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	1/5 (20,0)	1/5 (20,0)	4/5 (80,0)
Sigmoid	5/8 (62,5)	N.A.	3/8 (37,5)
Kolon	41/96 (42,7)	15/96 (15,6)	50/96 (52,1)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
1	14/26 (53,8)	5/26 (19,2)	9/26 (34,6)
2	16/40 (40,0)	4/40 (10,0)	27/40 (67,5)
3	12/26 (46,2)	4/26 (15,4)	12/26 (46,2)
≥ 4	5/16 (31,3)	3/16 (18,8)	8/16 (50,0)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	29/76 (38,2)	10/76 (13,2)	44/76 (57,9)
Andere	18/33 (54,5)	6/33 (18,2)	13/33 (39,4)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	6/24 (25,0)	3/24 (12,5)	15/24 (62,5)
< 1 %	33/68 (48,5)	10/68 (14,7)	36/68 (52,9)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	5/14 (35,7)	N.A.	9/14 (64,3)
< 5 %	34/78 (43,6)	13/78 (16,7)	42/78 (53,8)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	10/32 (31,3)	3/32 (9,4)	22/32 (68,8)
Nein	19/42 (45,2)	6/42 (14,3)	22/42 (52,4)
Unbekannt	18/35 (51,4)	7/35 (20,0)	13/35 (37,1)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Appetitlosigkeit Responder[a] (MID = 10)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	23/74 (31,1)	25/74 (33,8)	28/74 (37,8)
≥ 65 und < 75 Jahre	8/24 (33,3)	7/24 (29,2)	9/24 (37,5)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	3/11 (27,3)	6/11 (54,5)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	23/74 (31,1)	25/74 (33,8)	28/74 (37,8)
≥ 65 Jahre	12/35 (34,3)	10/35 (28,6)	15/35 (42,9)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	31/98 (31,6)	32/98 (32,7)	37/98 (37,8)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	3/11 (27,3)	6/11 (54,5)
Region			
USA/Kanada	11/31 (35,5)	8/31 (25,8)	12/31 (38,7)
Europe	20/70 (28,6)	23/70 (32,9)	30/70 (42,9)
Rest der Welt	4/8 (50,0)	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)
Geschlecht			
Männlich	20/63 (31,7)	21/63 (33,3)	23/63 (36,5)
Weiblich	15/46 (32,6)	14/46 (30,4)	20/46 (43,5)
Abstammung			
Weiß	31/101 (30,7)	33/101 (32,7)	41/101 (40,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Andere	2/4 (50,0)	2/4 (50,0)	N.A.
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	5/26 (19,2)	14/26 (53,8)	9/26 (34,6)
BRAF mutiert	15/41 (36,6)	9/41 (22,0)	17/41 (41,5)
KRAS mutiert	9/29 (31,0)	9/29 (31,0)	13/29 (44,8)
Unbekannt	6/13 (46,2)	3/13 (23,1)	4/13 (30,8)
ECOG Perfomance-Status			
0	18/50 (36,0)	23/50 (46,0)	10/50 (20,0)
1	17/59 (28,8)	12/59 (20,3)	33/59 (55,9)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	N.A.	1/5 (20,0)	4/5 (80,0)
Sigmoid	3/8 (37,5)	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)
Kolon	32/96 (33,3)	30/96 (31,3)	38/96 (39,6)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
1	8/26 (30,8)	9/26 (34,6)	9/26 (34,6)
2	15/40 (37,5)	12/40 (30,0)	15/40 (37,5)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
3	8/26 (30,8)	8/26 (30,8)	11/26 (42,3)
≥ 4	4/16 (25,0)	6/16 (37,5)	7/16 (43,8)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	23/76 (30,3)	26/76 (34,2)	30/76 (39,5)
Andere	12/33 (36,4)	9/33 (27,3)	13/33 (39,4)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	9/24 (37,5)	6/24 (25,0)	10/24 (41,7)
< 1 %	21/68 (30,9)	22/68 (32,4)	28/68 (41,2)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	4/14 (28,6)	3/14 (21,4)	8/14 (57,1)
< 5 %	26/78 (33,3)	25/78 (32,1)	30/78 (38,5)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	11/32 (34,4)	10/32 (31,3)	12/32 (37,5)
Nein	13/42 (31,0)	14/42 (33,3)	18/42 (42,9)
Unbekannt	11/35 (31,4)	11/35 (31,4)	13/35 (37,1)
Appetitlosigkeit Responder[a] (MID = 15)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	23/74 (31,1)	25/74 (33,8)	28/74 (37,8)
≥ 65 und < 75 Jahre	8/24 (33,3)	7/24 (29,2)	9/24 (37,5)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	3/11 (27,3)	6/11 (54,5)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	23/74 (31,1)	25/74 (33,8)	28/74 (37,8)
≥ 65 Jahre	12/35 (34,3)	10/35 (28,6)	15/35 (42,9)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	31/98 (31,6)	32/98 (32,7)	37/98 (37,8)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	3/11 (27,3)	6/11 (54,5)
Region			
USA/Kanada	11/31 (35,5)	8/31 (25,8)	12/31 (38,7)
Europe	20/70 (28,6)	23/70 (32,9)	30/70 (42,9)
Rest der Welt	4/8 (50,0)	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)
Geschlecht			
Männlich	20/63 (31,7)	21/63 (33,3)	23/63 (36,5)
Weiblich	15/46 (32,6)	14/46 (30,4)	20/46 (43,5)
Abstammung			
Weiß	31/101 (30,7)	33/101 (32,7)	41/101 (40,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Andere	2/4 (50,0)	2/4 (50,0)	N.A.

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	5/26 (19,2)	14/26 (53,8)	9/26 (34,6)
BRAF mutiert	15/41 (36,6)	9/41 (22,0)	17/41 (41,5)
KRAS mutiert	9/29 (31,0)	9/29 (31,0)	13/29 (44,8)
Unbekannt	6/13 (46,2)	3/13 (23,1)	4/13 (30,8)
ECOG Perfomance-Status			
0	18/50 (36,0)	23/50 (46,0)	10/50 (20,0)
1	17/59 (28,8)	12/59 (20,3)	33/59 (55,9)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	N.A.	1/5 (20,0)	4/5 (80,0)
Sigmoid	3/8 (37,5)	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)
Kolon	32/96 (33,3)	30/96 (31,3)	38/96 (39,6)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
1	8/26 (30,8)	9/26 (34,6)	9/26 (34,6)
2	15/40 (37,5)	12/40 (30,0)	15/40 (37,5)
3	8/26 (30,8)	8/26 (30,8)	11/26 (42,3)
≥ 4	4/16 (25,0)	6/16 (37,5)	7/16 (43,8)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	23/76 (30,3)	26/76 (34,2)	30/76 (39,5)
Andere	12/33 (36,4)	9/33 (27,3)	13/33 (39,4)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	9/24 (37,5)	6/24 (25,0)	10/24 (41,7)
< 1 %	21/68 (30,9)	22/68 (32,4)	28/68 (41,2)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	4/14 (28,6)	3/14 (21,4)	8/14 (57,1)
< 5 %	26/78 (33,3)	25/78 (32,1)	30/78 (38,5)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	11/32 (34,4)	10/32 (31,3)	12/32 (37,5)
Nein	13/42 (31,0)	14/42 (33,3)	18/42 (42,9)
Unbekannt	11/35 (31,4)	11/35 (31,4)	13/35 (37,1)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Obstipation Responder[a] (MID = 10)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	18/74 (24,3)	31/74 (41,9)	27/74 (36,5)
≥ 65 und < 75 Jahre	5/24 (20,8)	6/24 (25,0)	14/24 (58,3)
≥ 75 Jahre	1/11 (9,1)	4/11 (36,4)	6/11 (54,5)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	18/74 (24,3)	31/74 (41,9)	27/74 (36,5)
≥ 65 Jahre	6/35 (17,1)	10/35 (28,6)	20/35 (57,1)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	23/98 (23,5)	37/98 (37,8)	41/98 (41,8)
≥ 75 Jahre	1/11 (9,1)	4/11 (36,4)	6/11 (54,5)
Region			
USA/Kanada	8/31 (25,8)	12/31 (38,7)	12/31 (38,7)
Europe	16/70 (22,9)	22/70 (31,4)	34/70 (48,6)
Rest der Welt	N.A.	7/8 (87,5)	1/8 (12,5)
Geschlecht			
Männlich	18/63 (28,6)	25/63 (39,7)	21/63 (33,3)
Weiblich	6/46 (13,0)	16/46 (34,8)	26/46 (56,5)
Abstammung			
Weiß	22/101 (21,8)	40/101 (39,6)	42/101 (41,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	N.A.	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)
Asiatisch	N.A.	N.A.	2/2 (100,0)
Andere	2/4 (50,0)	N.A.	2/4 (50,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	7/26 (26,9)	14/26 (53,8)	5/26 (19,2)
BRAF mutiert	9/41 (22,0)	10/41 (24,4)	24/41 (58,5)
KRAS mutiert	6/29 (20,7)	9/29 (31,0)	15/29 (51,7)
Unbekannt	2/13 (15,4)	8/13 (61,5)	3/13 (23,1)
ECOG Perfomance-Status			
0	11/50 (22,0)	22/50 (44,0)	19/50 (38,0)
1	13/59 (22,0)	19/59 (32,2)	28/59 (47,5)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	N.A.	2/5 (40,0)	3/5 (60,0)
Sigmoid	N.A.	2/8 (25,0)	6/8 (75,0)
Kolon	24/96 (25,0)	37/96 (38,5)	38/96 (39,6)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
1	5/26 (19,2)	10/26 (38,5)	11/26 (42,3)
2	12/40 (30,0)	13/40 (32,5)	17/40 (42,5)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
3	3/26 (11,5)	13/26 (50,0)	11/26 (42,3)
≥ 4	4/16 (25,0)	5/16 (31,3)	7/16 (43,8)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	16/76 (21,1)	30/76 (39,5)	33/76 (43,4)
Andere	8/33 (24,2)	11/33 (33,3)	14/33 (42,4)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	7/24 (29,2)	5/24 (20,8)	14/24 (58,3)
< 1 %	14/68 (20,6)	28/68 (41,2)	27/68 (39,7)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	4/14 (28,6)	1/14 (7,1)	11/14 (78,6)
< 5 %	17/78 (21,8)	32/78 (41,0)	30/78 (38,5)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	7/32 (21,9)	13/32 (40,6)	13/32 (40,6)
Nein	12/42 (28,6)	12/42 (28,6)	20/42 (47,6)
Unbekannt	5/35 (14,3)	16/35 (45,7)	14/35 (40,0)
Obstipation Responder[a] (MID = 15)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	18/74 (24,3)	31/74 (41,9)	27/74 (36,5)
≥ 65 und < 75 Jahre	5/24 (20,8)	6/24 (25,0)	14/24 (58,3)
≥ 75 Jahre	1/11 (9,1)	4/11 (36,4)	6/11 (54,5)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	18/74 (24,3)	31/74 (41,9)	27/74 (36,5)
≥ 65 Jahre	6/35 (17,1)	10/35 (28,6)	20/35 (57,1)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	23/98 (23,5)	37/98 (37,8)	41/98 (41,8)
≥ 75 Jahre	1/11 (9,1)	4/11 (36,4)	6/11 (54,5)
Region			
USA/Kanada	8/31 (25,8)	12/31 (38,7)	12/31 (38,7)
Europe	16/70 (22,9)	22/70 (31,4)	34/70 (48,6)
Rest der Welt	N.A.	7/8 (87,5)	1/8 (12,5)
Geschlecht			
Männlich	18/63 (28,6)	25/63 (39,7)	21/63 (33,3)
Weiblich	6/46 (13,0)	16/46 (34,8)	26/46 (56,5)
Abstammung			
Weiß	22/101 (21,8)	40/101 (39,6)	42/101 (41,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	N.A.	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)
Asiatisch	N.A.	N.A.	2/2 (100,0)
Andere	2/4 (50,0)	N.A.	2/4 (50,0)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	7/26 (26,9)	14/26 (53,8)	5/26 (19,2)
BRAF mutiert	9/41 (22,0)	10/41 (24,4)	24/41 (58,5)
KRAS mutiert	6/29 (20,7)	9/29 (31,0)	15/29 (51,7)
Unbekannt	2/13 (15,4)	8/13 (61,5)	3/13 (23,1)
ECOG Perfomance-Status			
0	11/50 (22,0)	22/50 (44,0)	19/50 (38,0)
1	13/59 (22,0)	19/59 (32,2)	28/59 (47,5)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	N.A.	2/5 (40,0)	3/5 (60,0)
Sigmoid	N.A.	2/8 (25,0)	6/8 (75,0)
Kolon	24/96 (25,0)	37/96 (38,5)	38/96 (39,6)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
1	5/26 (19,2)	10/26 (38,5)	11/26 (42,3)
2	12/40 (30,0)	13/40 (32,5)	17/40 (42,5)
3	3/26 (11,5)	13/26 (50,0)	11/26 (42,3)
≥ 4	4/16 (25,0)	5/16 (31,3)	7/16 (43,8)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	16/76 (21,1)	30/76 (39,5)	33/76 (43,4)
Andere	8/33 (24,2)	11/33 (33,3)	14/33 (42,4)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	7/24 (29,2)	5/24 (20,8)	14/24 (58,3)
< 1 %	14/68 (20,6)	28/68 (41,2)	27/68 (39,7)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	4/14 (28,6)	1/14 (7,1)	11/14 (78,6)
< 5 %	17/78 (21,8)	32/78 (41,0)	30/78 (38,5)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	7/32 (21,9)	13/32 (40,6)	13/32 (40,6)
Nein	12/42 (28,6)	12/42 (28,6)	20/42 (47,6)
Unbekannt	5/35 (14,3)	16/35 (45,7)	14/35 (40,0)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Diarrhö – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Diarrhö Responder[a] (MID = 10)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	28/74 (37,8)	20/74 (27,0)	34/74 (45,9)
≥ 65 und < 75 Jahre	10/24 (41,7)	9/24 (37,5)	7/24 (29,2)
≥ 75 Jahre	6/11 (54,5)	3/11 (27,3)	3/11 (27,3)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	28/74 (37,8)	20/74 (27,0)	34/74 (45,9)
≥ 65 Jahre	16/35 (45,7)	12/35 (34,3)	10/35 (28,6)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	38/98 (38,8)	29/98 (29,6)	41/98 (41,8)
≥ 75 Jahre	6/11 (54,5)	3/11 (27,3)	3/11 (27,3)
Region			
USA/Kanada	14/31 (45,2)	8/31 (25,8)	13/31 (41,9)
Europe	26/70 (37,1)	23/70 (32,9)	28/70 (40,0)
Rest der Welt	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)
Geschlecht			
Männlich	27/63 (42,9)	16/63 (25,4)	26/63 (41,3)
Weiblich	17/46 (37,0)	16/46 (34,8)	18/46 (39,1)
Abstammung			
Weiß	40/101 (39,6)	28/101 (27,7)	44/101 (43,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	N.A.	2/2 (100,0)	N.A.
Asiatisch	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	N.A.
Andere	3/4 (75,0)	1/4 (25,0)	N.A.
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	13/26 (50,0)	5/26 (19,2)	13/26 (50,0)
BRAF mutiert	15/41 (36,6)	13/41 (31,7)	15/41 (36,6)
KRAS mutiert	12/29 (41,4)	9/29 (31,0)	10/29 (34,5)
Unbekannt	4/13 (30,8)	5/13 (38,5)	6/13 (46,2)
ECOG Perfomance-Status			
0	19/50 (38,0)	15/50 (30,0)	21/50 (42,0)
1	25/59 (42,4)	17/59 (28,8)	23/59 (39,0)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	2/5 (40,0)	1/5 (20,0)	3/5 (60,0)
Sigmoid	2/8 (25,0)	4/8 (50,0)	2/8 (25,0)
Kolon	40/96 (41,7)	27/96 (28,1)	39/96 (40,6)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
1	11/26 (42,3)	7/26 (26,9)	11/26 (42,3)
2	16/40 (40,0)	13/40 (32,5)	13/40 (32,5)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
3	12/26 (46,2)	8/26 (30,8)	12/26 (46,2)
≥ 4	5/16 (31,3)	4/16 (25,0)	7/16 (43,8)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	32/76 (42,1)	22/76 (28,9)	30/76 (39,5)
Andere	12/33 (36,4)	10/33 (30,3)	14/33 (42,4)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	12/24 (50,0)	7/24 (29,2)	7/24 (29,2)
< 1 %	30/68 (44,1)	19/68 (27,9)	27/68 (39,7)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	6/14 (42,9)	4/14 (28,6)	5/14 (35,7)
< 5 %	36/78 (46,2)	22/78 (28,2)	29/78 (37,2)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	13/32 (40,6)	7/32 (21,9)	17/32 (53,1)
Nein	13/42 (31,0)	17/42 (40,5)	15/42 (35,7)
Unbekannt	18/35 (51,4)	8/35 (22,9)	12/35 (34,3)
Diarrhö Responder[a] (MID = 15)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	28/74 (37,8)	20/74 (27,0)	34/74 (45,9)
≥ 65 und < 75 Jahre	10/24 (41,7)	9/24 (37,5)	7/24 (29,2)
≥ 75 Jahre	6/11 (54,5)	3/11 (27,3)	3/11 (27,3)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	28/74 (37,8)	20/74 (27,0)	34/74 (45,9)
≥ 65 Jahre	16/35 (45,7)	12/35 (34,3)	10/35 (28,6)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	38/98 (38,8)	29/98 (29,6)	41/98 (41,8)
≥ 75 Jahre	6/11 (54,5)	3/11 (27,3)	3/11 (27,3)
Region			
USA/Kanada	14/31 (45,2)	8/31 (25,8)	13/31 (41,9)
Europe	26/70 (37,1)	23/70 (32,9)	28/70 (40,0)
Rest der Welt	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)
Geschlecht			
Männlich	27/63 (42,9)	16/63 (25,4)	26/63 (41,3)
Weiblich	17/46 (37,0)	16/46 (34,8)	18/46 (39,1)
Abstammung			
Weiß	40/101 (39,6)	28/101 (27,7)	44/101 (43,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	N.A.	2/2 (100,0)	N.A.
Asiatisch	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	N.A.
Andere	3/4 (75,0)	1/4 (25,0)	N.A.

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	13/26 (50,0)	5/26 (19,2)	13/26 (50,0)
BRAF mutiert	15/41 (36,6)	13/41 (31,7)	15/41 (36,6)
KRAS mutiert	12/29 (41,4)	9/29 (31,0)	10/29 (34,5)
Unbekannt	4/13 (30,8)	5/13 (38,5)	6/13 (46,2)
ECOG Perfomance-Status			
0	19/50 (38,0)	15/50 (30,0)	21/50 (42,0)
1	25/59 (42,4)	17/59 (28,8)	23/59 (39,0)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	2/5 (40,0)	1/5 (20,0)	3/5 (60,0)
Sigmoid	2/8 (25,0)	4/8 (50,0)	2/8 (25,0)
Kolon	40/96 (41,7)	27/96 (28,1)	39/96 (40,6)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	N.A.	1/1 (100,0)
1	11/26 (42,3)	7/26 (26,9)	11/26 (42,3)
2	16/40 (40,0)	13/40 (32,5)	13/40 (32,5)
3	12/26 (46,2)	8/26 (30,8)	12/26 (46,2)
≥ 4	5/16 (31,3)	4/16 (25,0)	7/16 (43,8)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	32/76 (42,1)	22/76 (28,9)	30/76 (39,5)
Andere	12/33 (36,4)	10/33 (30,3)	14/33 (42,4)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	12/24 (50,0)	7/24 (29,2)	7/24 (29,2)
< 1 %	30/68 (44,1)	19/68 (27,9)	27/68 (39,7)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	6/14 (42,9)	4/14 (28,6)	5/14 (35,7)
< 5 %	36/78 (46,2)	22/78 (28,2)	29/78 (37,2)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	13/32 (40,6)	7/32 (21,9)	17/32 (53,1)
Nein	13/42 (31,0)	17/42 (40,5)	15/42 (35,7)
Unbekannt	18/35 (51,4)	8/35 (22,9)	12/35 (34,3)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Finanzielle Schwierigkeiten Responder[a] (MID = 10)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	21/74 (28,4)	26/74 (35,1)	32/74 (43,2)
≥ 65 und < 75 Jahre	5/24 (20,8)	16/24 (66,7)	4/24 (16,7)
≥ 75 Jahre	1/11 (9,1)	8/11 (72,7)	2/11 (18,2)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	21/74 (28,4)	26/74 (35,1)	32/74 (43,2)
≥ 65 Jahre	6/35 (17,1)	24/35 (68,6)	6/35 (17,1)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	26/98 (26,5)	42/98 (42,9)	36/98 (36,7)
≥ 75 Jahre	1/11 (9,1)	8/11 (72,7)	2/11 (18,2)
Region			
USA/Kanada	10/31 (32,3)	11/31 (35,5)	12/31 (38,7)
Europe	17/70 (24,3)	36/70 (51,4)	21/70 (30,0)
Rest der Welt	N.A.	3/8 (37,5)	5/8 (62,5)
Geschlecht			
Männlich	17/63 (27,0)	30/63 (47,6)	19/63 (30,2)
Weiblich	10/46 (21,7)	20/46 (43,5)	19/46 (41,3)
Abstammung			
Weiß	24/101 (23,8)	47/101 (46,5)	35/101 (34,7)
Schwarz oder afroamerikanisch	N.A.	2/2 (100,0)	N.A.
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Andere	2/4 (50,0)	1/4 (25,0)	2/4 (50,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	6/26 (23,1)	11/26 (42,3)	10/26 (38,5)
BRAF mutiert	11/41 (26,8)	16/41 (39,0)	17/41 (41,5)
KRAS mutiert	4/29 (13,8)	17/29 (58,6)	9/29 (31,0)
Unbekannt	6/13 (46,2)	6/13 (46,2)	2/13 (15,4)
ECOG Perfomance-Status			
0	11/50 (22,0)	26/50 (52,0)	16/50 (32,0)
1	16/59 (27,1)	24/59 (40,7)	22/59 (37,3)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	1/5 (20,0)	2/5 (40,0)	2/5 (40,0)
Sigmoid	3/8 (37,5)	3/8 (37,5)	3/8 (37,5)
Kolon	23/96 (24,0)	45/96 (46,9)	33/96 (34,4)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	1/1 (100,0)	N.A.
1	4/26 (15,4)	17/26 (65,4)	7/26 (26,9)
2	8/40 (20,0)	15/40 (37,5)	18/40 (45,0)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
3	10/26 (38,5)	8/26 (30,8)	11/26 (42,3)
≥ 4	5/16 (31,3)	9/16 (56,3)	2/16 (12,5)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	22/76 (28,9)	31/76 (40,8)	27/76 (35,5)
Andere	5/33 (15,2)	19/33 (57,6)	11/33 (33,3)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	4/24 (16,7)	12/24 (50,0)	10/24 (41,7)
< 1 %	18/68 (26,5)	29/68 (42,6)	24/68 (35,3)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	4/14 (28,6)	6/14 (42,9)	6/14 (42,9)
< 5 %	18/78 (23,1)	35/78 (44,9)	28/78 (35,9)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	10/32 (31,3)	10/32 (31,3)	14/32 (43,8)
Nein	10/42 (23,8)	19/42 (45,2)	16/42 (38,1)
Unbekannt	7/35 (20,0)	21/35 (60,0)	8/35 (22,9)
Finanzielle Schwierigkeiten Responder[a] (MID = 15)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	21/74 (28,4)	26/74 (35,1)	32/74 (43,2)
≥ 65 und < 75 Jahre	5/24 (20,8)	16/24 (66,7)	4/24 (16,7)
≥ 75 Jahre	1/11 (9,1)	8/11 (72,7)	2/11 (18,2)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	21/74 (28,4)	26/74 (35,1)	32/74 (43,2)
≥ 65 Jahre	6/35 (17,1)	24/35 (68,6)	6/35 (17,1)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	26/98 (26,5)	42/98 (42,9)	36/98 (36,7)
≥ 75 Jahre	1/11 (9,1)	8/11 (72,7)	2/11 (18,2)
Region			
USA/Kanada	10/31 (32,3)	11/31 (35,5)	12/31 (38,7)
Europe	17/70 (24,3)	36/70 (51,4)	21/70 (30,0)
Rest der Welt	N.A.	3/8 (37,5)	5/8 (62,5)
Geschlecht			
Männlich	17/63 (27,0)	30/63 (47,6)	19/63 (30,2)
Weiblich	10/46 (21,7)	20/46 (43,5)	19/46 (41,3)
Abstammung			
Weiß	24/101 (23,8)	47/101 (46,5)	35/101 (34,7)
Schwarz oder afroamerikanisch	N.A.	2/2 (100,0)	N.A.
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Andere	2/4 (50,0)	1/4 (25,0)	2/4 (50,0)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	6/26 (23,1)	11/26 (42,3)	10/26 (38,5)
BRAF mutiert	11/41 (26,8)	16/41 (39,0)	17/41 (41,5)
KRAS mutiert	4/29 (13,8)	17/29 (58,6)	9/29 (31,0)
Unbekannt	6/13 (46,2)	6/13 (46,2)	2/13 (15,4)
ECOG Perfomance-Status			
0	11/50 (22,0)	26/50 (52,0)	16/50 (32,0)
1	16/59 (27,1)	24/59 (40,7)	22/59 (37,3)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	1/5 (20,0)	2/5 (40,0)	2/5 (40,0)
Sigmoid	3/8 (37,5)	3/8 (37,5)	3/8 (37,5)
Kolon	23/96 (24,0)	45/96 (46,9)	33/96 (34,4)
Anzahl der Vortherapien			
0	N.A.	1/1 (100,0)	N.A.
1	4/26 (15,4)	17/26 (65,4)	7/26 (26,9)
2	8/40 (20,0)	15/40 (37,5)	18/40 (45,0)
3	10/26 (38,5)	8/26 (30,8)	11/26 (42,3)
≥ 4	5/16 (31,3)	9/16 (56,3)	2/16 (12,5)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	22/76 (28,9)	31/76 (40,8)	27/76 (35,5)
Andere	5/33 (15,2)	19/33 (57,6)	11/33 (33,3)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	4/24 (16,7)	12/24 (50,0)	10/24 (41,7)
< 1 %	18/68 (26,5)	29/68 (42,6)	24/68 (35,3)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	4/14 (28,6)	6/14 (42,9)	6/14 (42,9)
< 5 %	18/78 (23,1)	35/78 (44,9)	28/78 (35,9)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	10/32 (31,3)	10/32 (31,3)	14/32 (43,8)
Nein	10/42 (23,8)	19/42 (45,2)	16/42 (38,1)
Unbekannt	7/35 (20,0)	21/35 (60,0)	8/35 (22,9)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Krankheitsbedingte Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 homogen zu denen der Gesamtanalyse (Tabelle 4-65 bis Tabelle 4-73). Die Ergebnisse der Responderauswertung mit einer MID von 15 Punkten zeigen nur leichte Abweichungen zur Analyse mit einer MID von 10 Punkten.

Auffällige numerische Differenzen in Responderanalysen wurden nur in Subgruppen beobachtet, in denen die Patienten nicht gleichverteilt waren, wie z. B. der Abstammung. Diese Unterschiede besitzen daher nur eine eingeschränkte Aussagekraft und ändern nichts an der generellen Wirksamkeit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in diesen Subgruppen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

4.3.2.3.3.7.4 Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Globaler Gesundheitsstatus Responder[a] (MID = 10)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	48/74 (64,9)	8/74 (10,8)	30/74 (40,5)
≥ 65 und < 75 Jahre	15/24 (62,5)	4/24 (16,7)	11/24 (45,8)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	48/74 (64,9)	8/74 (10,8)	30/74 (40,5)
≥ 65 Jahre	19/35 (54,3)	8/35 (22,9)	15/35 (42,9)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	63/98 (64,3)	12/98 (12,2)	41/98 (41,8)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)
Region			
USA/Kanada	15/31 (48,4)	5/31 (16,1)	17/31 (54,8)
Europe	49/70 (70,0)	10/70 (14,3)	22/70 (31,4)
Rest der Welt	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
Geschlecht			
Männlich	36/63 (57,1)	9/63 (14,3)	28/63 (44,4)
Weiblich	31/46 (67,4)	7/46 (15,2)	17/46 (37,0)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Abstammung			
Weiß	63/101 (62,4)	14/101 (13,9)	42/101 (41,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Asiatisch	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	N.A.
Andere	2/4 (50,0)	1/4 (25,0)	2/4 (50,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	18/26 (69,2)	5/26 (19,2)	4/26 (15,4)
BRAF mutiert	27/41 (65,9)	8/41 (19,5)	16/41 (39,0)
KRAS mutiert	18/29 (62,1)	3/29 (10,3)	14/29 (48,3)
Unbekannt	4/13 (30,8)	N.A.	11/13 (84,6)
ECOG Perfomance-Status			
0	28/50 (56,0)	7/50 (14,0)	27/50 (54,0)
1	39/59 (66,1)	9/59 (15,3)	18/59 (30,5)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	4/5 (80,0)	1/5 (20,0)	2/5 (40,0)
Sigmoid	2/8 (25,0)	4/8 (50,0)	3/8 (37,5)
Kolon	61/96 (63,5)	11/96 (11,5)	40/96 (41,7)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	N.A.
1	15/26 (57,7)	1/26 (3,8)	12/26 (46,2)
2	27/40 (67,5)	5/40 (12,5)	19/40 (47,5)
3	16/26 (61,5)	4/26 (15,4)	10/26 (38,5)
≥ 4	8/16 (50,0)	6/16 (37,5)	4/16 (25,0)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	48/76 (63,2)	13/76 (17,1)	31/76 (40,8)
Andere	19/33 (57,6)	3/33 (9,1)	14/33 (42,4)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	17/24 (70,8)	3/24 (12,5)	9/24 (37,5)
< 1 %	42/68 (61,8)	8/68 (11,8)	30/68 (44,1)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	12/14 (85,7)	1/14 (7,1)	4/14 (28,6)
< 5 %	47/78 (60,3)	10/78 (12,8)	35/78 (44,9)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	23/32 (71,9)	3/32 (9,4)	9/32 (28,1)
Nein	26/42 (61,9)	6/42 (14,3)	18/42 (42,9)
Unbekannt	18/35 (51,4)	7/35 (20,0)	18/35 (51,4)
Globaler Gesundheitsstatus Responder[a] (MID = 15)			

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	48/74 (64,9)	8/74 (10,8)	30/74 (40,5)
≥ 65 und < 75 Jahre	15/24 (62,5)	4/24 (16,7)	11/24 (45,8)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	48/74 (64,9)	8/74 (10,8)	30/74 (40,5)
≥ 65 Jahre	19/35 (54,3)	8/35 (22,9)	15/35 (42,9)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	63/98 (64,3)	12/98 (12,2)	41/98 (41,8)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)
Region			
USA/Kanada	15/31 (48,4)	5/31 (16,1)	17/31 (54,8)
Europe	49/70 (70,0)	10/70 (14,3)	22/70 (31,4)
Rest der Welt	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
Geschlecht			
Männlich	36/63 (57,1)	9/63 (14,3)	28/63 (44,4)
Weiblich	31/46 (67,4)	7/46 (15,2)	17/46 (37,0)
Abstammung			
Weiß	63/101 (62,4)	14/101 (13,9)	42/101 (41,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Asiatisch	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	N.A.
Andere	2/4 (50,0)	1/4 (25,0)	2/4 (50,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	18/26 (69,2)	5/26 (19,2)	4/26 (15,4)
BRAF mutiert	27/41 (65,9)	8/41 (19,5)	16/41 (39,0)
KRAS mutiert	18/29 (62,1)	3/29 (10,3)	14/29 (48,3)
Unbekannt	4/13 (30,8)	N.A.	11/13 (84,6)
ECOG Perfomance-Status			
0	28/50 (56,0)	7/50 (14,0)	27/50 (54,0)
1	39/59 (66,1)	9/59 (15,3)	18/59 (30,5)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	4/5 (80,0)	1/5 (20,0)	2/5 (40,0)
Sigmoid	2/8 (25,0)	4/8 (50,0)	3/8 (37,5)
Kolon	61/96 (63,5)	11/96 (11,5)	40/96 (41,7)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	N.A.
1	15/26 (57,7)	1/26 (3,8)	12/26 (46,2)
2	27/40 (67,5)	5/40 (12,5)	19/40 (47,5)
3	16/26 (61,5)	4/26 (15,4)	10/26 (38,5)
≥ 4	8/16 (50,0)	6/16 (37,5)	4/16 (25,0)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	48/76 (63,2)	13/76 (17,1)	31/76 (40,8)
Andere	19/33 (57,6)	3/33 (9,1)	14/33 (42,4)
Keine Vortherapie	-	-	-

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	17/24 (70,8)	3/24 (12,5)	9/24 (37,5)
< 1 %	42/68 (61,8)	8/68 (11,8)	30/68 (44,1)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	12/14 (85,7)	1/14 (7,1)	4/14 (28,6)
< 5 %	47/78 (60,3)	10/78 (12,8)	35/78 (44,9)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	23/32 (71,9)	3/32 (9,4)	9/32 (28,1)
Nein	26/42 (61,9)	6/42 (14,3)	18/42 (42,9)
Unbekannt	18/35 (51,4)	7/35 (20,0)	18/35 (51,4)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Körperliche Funktion Responder[a] (MID = 10)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	41/74 (55,4)	14/74 (18,9)	28/74 (37,8)
≥ 65 und < 75 Jahre	12/24 (50,0)	5/24 (20,8)	12/24 (50,0)
≥ 75 Jahre	5/11 (45,5)	3/11 (27,3)	6/11 (54,5)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	41/74 (55,4)	14/74 (18,9)	28/74 (37,8)
≥ 65 Jahre	17/35 (48,6)	8/35 (22,9)	18/35 (51,4)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	53/98 (54,1)	19/98 (19,4)	40/98 (40,8)
≥ 75 Jahre	5/11 (45,5)	3/11 (27,3)	6/11 (54,5)
Region			
USA/Kanada	15/31 (48,4)	8/31 (25,8)	14/31 (45,2)
Europe	39/70 (55,7)	14/70 (20,0)	28/70 (40,0)
Rest der Welt	4/8 (50,0)	N.A.	4/8 (50,0)
Geschlecht			
Männlich	34/63 (54,0)	10/63 (15,9)	28/63 (44,4)
Weiblich	24/46 (52,2)	12/46 (26,1)	18/46 (39,1)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Abstammung			
Weiß	55/101 (54,5)	20/101 (19,8)	42/101 (41,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	N.A.
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Andere	1/4 (25,0)	1/4 (25,0)	3/4 (75,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	12/26 (46,2)	9/26 (34,6)	6/26 (23,1)
BRAF mutiert	22/41 (53,7)	6/41 (14,6)	20/41 (48,8)
KRAS mutiert	18/29 (62,1)	4/29 (13,8)	14/29 (48,3)
Unbekannt	6/13 (46,2)	3/13 (23,1)	6/13 (46,2)
ECOG Perfomance-Status			
0	23/50 (46,0)	10/50 (20,0)	27/50 (54,0)
1	35/59 (59,3)	12/59 (20,3)	19/59 (32,2)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	4/5 (80,0)	1/5 (20,0)	2/5 (40,0)
Sigmoid	2/8 (25,0)	3/8 (37,5)	4/8 (50,0)
Kolon	52/96 (54,2)	18/96 (18,8)	40/96 (41,7)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	N.A.
1	13/26 (50,0)	6/26 (23,1)	13/26 (50,0)
2	22/40 (55,0)	7/40 (17,5)	19/40 (47,5)
3	16/26 (61,5)	3/26 (11,5)	10/26 (38,5)
≥ 4	6/16 (37,5)	6/16 (37,5)	4/16 (25,0)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	41/76 (53,9)	16/76 (21,1)	30/76 (39,5)
Andere	17/33 (51,5)	6/33 (18,2)	16/33 (48,5)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	14/24 (58,3)	3/24 (12,5)	11/24 (45,8)
< 1 %	39/68 (57,4)	12/68 (17,6)	27/68 (39,7)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	10/14 (71,4)	1/14 (7,1)	7/14 (50,0)
< 5 %	43/78 (55,1)	14/78 (17,9)	31/78 (39,7)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	19/32 (59,4)	3/32 (9,4)	12/32 (37,5)
Nein	23/42 (54,8)	12/42 (28,6)	16/42 (38,1)
Unbekannt	16/35 (45,7)	7/35 (20,0)	18/35 (51,4)
Körperliche Funktion Responder[a] (MID = 15)			

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	31/74 (41,9)	31/74 (41,9)	15/74 (20,3)
≥ 65 und < 75 Jahre	7/24 (29,2)	9/24 (37,5)	8/24 (33,3)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	6/11 (54,5)	4/11 (36,4)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	31/74 (41,9)	31/74 (41,9)	15/74 (20,3)
≥ 65 Jahre	11/35 (31,4)	15/35 (42,9)	12/35 (34,3)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	38/98 (38,8)	40/98 (40,8)	23/98 (23,5)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	6/11 (54,5)	4/11 (36,4)
Region			
USA/Kanada	11/31 (35,5)	14/31 (45,2)	7/31 (22,6)
Europe	31/70 (44,3)	27/70 (38,6)	17/70 (24,3)
Rest der Welt	N.A.	5/8 (62,5)	3/8 (37,5)
Geschlecht			
Männlich	20/63 (31,7)	31/63 (49,2)	15/63 (23,8)
Weiblich	22/46 (47,8)	15/46 (32,6)	12/46 (26,1)
Abstammung			
Weiß	41/101 (40,6)	41/101 (40,6)	25/101 (24,8)
Schwarz oder afroamerikanisch	N.A.	2/2 (100,0)	N.A.
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Andere	N.A.	3/4 (75,0)	1/4 (25,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	8/26 (30,8)	14/26 (53,8)	4/26 (15,4)
BRAF mutiert	17/41 (41,5)	16/41 (39,0)	10/41 (24,4)
KRAS mutiert	13/29 (44,8)	11/29 (37,9)	8/29 (27,6)
Unbekannt	4/13 (30,8)	5/13 (38,5)	5/13 (38,5)
ECOG Perfomance-Status			
0	13/50 (26,0)	25/50 (50,0)	15/50 (30,0)
1	29/59 (49,2)	21/59 (35,6)	12/59 (20,3)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	3/5 (60,0)	2/5 (40,0)	N.A.
Sigmoid	2/8 (25,0)	4/8 (50,0)	3/8 (37,5)
Kolon	37/96 (38,5)	40/96 (41,7)	24/96 (25,0)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	N.A.
1	7/26 (26,9)	7/26 (26,9)	9/26 (34,6)
2	16/40 (40,0)	16/40 (40,0)	9/40 (22,5)
3	12/26 (46,2)	12/26 (46,2)	5/26 (19,2)
≥ 4	6/16 (37,5)	6/16 (37,5)	4/16 (25,0)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	30/76 (39,5)	30/76 (39,5)	18/76 (23,7)
Andere	12/33 (36,4)	16/33 (48,5)	9/33 (27,3)
Keine Vortherapie	-	-	-

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	12/24 (50,0)	7/24 (29,2)	8/24 (33,3)
< 1 %	25/68 (36,8)	30/68 (44,1)	15/68 (22,1)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	9/14 (64,3)	3/14 (21,4)	5/14 (35,7)
< 5 %	28/78 (35,9)	34/78 (43,6)	18/78 (23,1)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	13/32 (40,6)	13/32 (40,6)	6/32 (18,8)
Nein	17/42 (40,5)	18/42 (42,9)	11/42 (26,2)
Unbekannt	12/35 (34,3)	15/35 (42,9)	10/35 (28,6)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Rollenfunktion Responder[a] (MID = 10)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	43/74 (58,1)	8/74 (10,8)	39/74 (52,7)
≥ 65 und < 75 Jahre	14/24 (58,3)	3/24 (12,5)	17/24 (70,8)
≥ 75 Jahre	3/11 (27,3)	3/11 (27,3)	6/11 (54,5)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	43/74 (58,1)	8/74 (10,8)	39/74 (52,7)
≥ 65 Jahre	17/35 (48,6)	6/35 (17,1)	23/35 (65,7)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	57/98 (58,2)	11/98 (11,2)	56/98 (57,1)
≥ 75 Jahre	3/11 (27,3)	3/11 (27,3)	6/11 (54,5)
Region			
USA/Kanada	16/31 (51,6)	4/31 (12,9)	19/31 (61,3)
Europe	40/70 (57,1)	9/70 (12,9)	39/70 (55,7)
Rest der Welt	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)	4/8 (50,0)
Geschlecht			
Männlich	36/63 (57,1)	7/63 (11,1)	35/63 (55,6)
Weiblich	24/46 (52,2)	7/46 (15,2)	27/46 (58,7)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Abstammung			
Weiß	56/101 (55,4)	13/101 (12,9)	57/101 (56,4)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	N.A.
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	2/2 (100,0)
Andere	2/4 (50,0)	N.A.	3/4 (75,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	14/26 (53,8)	5/26 (19,2)	10/26 (38,5)
BRAF mutiert	24/41 (58,5)	3/41 (7,3)	26/41 (63,4)
KRAS mutiert	17/29 (58,6)	4/29 (13,8)	17/29 (58,6)
Unbekannt	5/13 (38,5)	2/13 (15,4)	9/13 (69,2)
ECOG Perfomance-Status			
0	24/50 (48,0)	6/50 (12,0)	35/50 (70,0)
1	36/59 (61,0)	8/59 (13,6)	27/59 (45,8)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	3/5 (60,0)	1/5 (20,0)	2/5 (40,0)
Sigmoid	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	6/8 (75,0)
Kolon	55/96 (57,3)	11/96 (11,5)	54/96 (56,3)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	N.A.
1	11/26 (42,3)	6/26 (23,1)	15/26 (57,7)
2	21/40 (52,5)	4/40 (10,0)	24/40 (60,0)
3	17/26 (65,4)	2/26 (7,7)	15/26 (57,7)
≥ 4	10/16 (62,5)	2/16 (12,5)	8/16 (50,0)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	46/76 (60,5)	6/76 (7,9)	44/76 (57,9)
Andere	14/33 (42,4)	8/33 (24,2)	18/33 (54,5)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	16/24 (66,7)	1/24 (4,2)	15/24 (62,5)
< 1 %	37/68 (54,4)	10/68 (14,7)	36/68 (52,9)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	11/14 (78,6)	N.A.	10/14 (71,4)
< 5 %	42/78 (53,8)	11/78 (14,1)	41/78 (52,6)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	20/32 (62,5)	4/32 (12,5)	14/32 (43,8)
Nein	25/42 (59,5)	5/42 (11,9)	25/42 (59,5)
Unbekannt	15/35 (42,9)	5/35 (14,3)	23/35 (65,7)
Rollenfunktion Responder[a] (MID = 15)			

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	43/74 (58,1)	8/74 (10,8)	39/74 (52,7)
≥ 65 und < 75 Jahre	14/24 (58,3)	3/24 (12,5)	17/24 (70,8)
≥ 75 Jahre	3/11 (27,3)	3/11 (27,3)	6/11 (54,5)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	43/74 (58,1)	8/74 (10,8)	39/74 (52,7)
≥ 65 Jahre	17/35 (48,6)	6/35 (17,1)	23/35 (65,7)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	57/98 (58,2)	11/98 (11,2)	56/98 (57,1)
≥ 75 Jahre	3/11 (27,3)	3/11 (27,3)	6/11 (54,5)
Region			
USA/Kanada	16/31 (51,6)	4/31 (12,9)	19/31 (61,3)
Europe	40/70 (57,1)	9/70 (12,9)	39/70 (55,7)
Rest der Welt	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)	4/8 (50,0)
Geschlecht			
Männlich	36/63 (57,1)	7/63 (11,1)	35/63 (55,6)
Weiblich	24/46 (52,2)	7/46 (15,2)	27/46 (58,7)
Abstammung			
Weiß	56/101 (55,4)	13/101 (12,9)	57/101 (56,4)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	N.A.
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	2/2 (100,0)
Andere	2/4 (50,0)	N.A.	3/4 (75,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	14/26 (53,8)	5/26 (19,2)	10/26 (38,5)
BRAF mutiert	24/41 (58,5)	3/41 (7,3)	26/41 (63,4)
KRAS mutiert	17/29 (58,6)	4/29 (13,8)	17/29 (58,6)
Unbekannt	5/13 (38,5)	2/13 (15,4)	9/13 (69,2)
ECOG Perfomance-Status			
0	24/50 (48,0)	6/50 (12,0)	35/50 (70,0)
1	36/59 (61,0)	8/59 (13,6)	27/59 (45,8)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	3/5 (60,0)	1/5 (20,0)	2/5 (40,0)
Sigmoid	2/8 (25,0)	2/8 (25,0)	6/8 (75,0)
Kolon	55/96 (57,3)	11/96 (11,5)	54/96 (56,3)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	N.A.
1	11/26 (42,3)	6/26 (23,1)	15/26 (57,7)
2	21/40 (52,5)	4/40 (10,0)	24/40 (60,0)
3	17/26 (65,4)	2/26 (7,7)	15/26 (57,7)
≥ 4	10/16 (62,5)	2/16 (12,5)	8/16 (50,0)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	46/76 (60,5)	6/76 (7,9)	44/76 (57,9)
Andere	14/33 (42,4)	8/33 (24,2)	18/33 (54,5)
Keine Vortherapie	-	-	-

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	16/24 (66,7)	1/24 (4,2)	15/24 (62,5)
< 1 %	37/68 (54,4)	10/68 (14,7)	36/68 (52,9)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	11/14 (78,6)	N.A.	10/14 (71,4)
< 5 %	42/78 (53,8)	11/78 (14,1)	41/78 (52,6)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	20/32 (62,5)	4/32 (12,5)	14/32 (43,8)
Nein	25/42 (59,5)	5/42 (11,9)	25/42 (59,5)
Unbekannt	15/35 (42,9)	5/35 (14,3)	23/35 (65,7)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Emotionale Funktion Responder[a] (MID = 10)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	43/74 (58,1)	18/74 (24,3)	26/74 (35,1)
≥ 65 und < 75 Jahre	14/24 (58,3)	4/24 (16,7)	10/24 (41,7)
≥ 75 Jahre	7/11 (63,6)	3/11 (27,3)	3/11 (27,3)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	43/74 (58,1)	18/74 (24,3)	26/74 (35,1)
≥ 65 Jahre	21/35 (60,0)	7/35 (20,0)	13/35 (37,1)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	57/98 (58,2)	22/98 (22,4)	36/98 (36,7)
≥ 75 Jahre	7/11 (63,6)	3/11 (27,3)	3/11 (27,3)
Region			
USA/Kanada	14/31 (45,2)	11/31 (35,5)	10/31 (32,3)
Europe	45/70 (64,3)	13/70 (18,6)	26/70 (37,1)
Rest der Welt	5/8 (62,5)	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)
Geschlecht			
Männlich	34/63 (54,0)	16/63 (25,4)	24/63 (38,1)
Weiblich	30/46 (65,2)	9/46 (19,6)	15/46 (32,6)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Abstammung			
Weiß	59/101 (58,4)	23/101 (22,8)	37/101 (36,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	N.A.
Asiatisch	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	N.A.
Andere	3/4 (75,0)	N.A.	2/4 (50,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	19/26 (73,1)	5/26 (19,2)	6/26 (23,1)
BRAF mutiert	20/41 (48,8)	12/41 (29,3)	16/41 (39,0)
KRAS mutiert	18/29 (62,1)	5/29 (17,2)	11/29 (37,9)
Unbekannt	7/13 (53,8)	3/13 (23,1)	6/13 (46,2)
ECOG Perfomance-Status			
0	29/50 (58,0)	8/50 (16,0)	21/50 (42,0)
1	35/59 (59,3)	17/59 (28,8)	18/59 (30,5)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	4/5 (80,0)	N.A.	2/5 (40,0)
Sigmoid	3/8 (37,5)	3/8 (37,5)	3/8 (37,5)
Kolon	57/96 (59,4)	22/96 (22,9)	34/96 (35,4)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	N.A.
1	14/26 (53,8)	6/26 (23,1)	8/26 (30,8)
2	26/40 (65,0)	6/40 (15,0)	18/40 (45,0)
3	13/26 (50,0)	10/26 (38,5)	9/26 (34,6)
≥ 4	10/16 (62,5)	3/16 (18,8)	4/16 (25,0)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	44/76 (57,9)	19/76 (25,0)	27/76 (35,5)
Andere	20/33 (60,6)	6/33 (18,2)	12/33 (36,4)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	15/24 (62,5)	5/24 (20,8)	6/24 (25,0)
< 1 %	41/68 (60,3)	17/68 (25,0)	24/68 (35,3)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	11/14 (78,6)	1/14 (7,1)	4/14 (28,6)
< 5 %	45/78 (57,7)	21/78 (26,9)	26/78 (33,3)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	22/32 (68,8)	7/32 (21,9)	7/32 (21,9)
Nein	23/42 (54,8)	12/42 (28,6)	15/42 (35,7)
Unbekannt	19/35 (54,3)	6/35 (17,1)	17/35 (48,6)
Emotionale Funktion Responder[a] (MID = 15)			

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	43/74 (58,1)	19/74 (25,7)	25/74 (33,8)
≥ 65 und < 75 Jahre	14/24 (58,3)	4/24 (16,7)	10/24 (41,7)
≥ 75 Jahre	7/11 (63,6)	3/11 (27,3)	3/11 (27,3)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	43/74 (58,1)	19/74 (25,7)	25/74 (33,8)
≥ 65 Jahre	21/35 (60,0)	7/35 (20,0)	13/35 (37,1)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	57/98 (58,2)	23/98 (23,5)	35/98 (35,7)
≥ 75 Jahre	7/11 (63,6)	3/11 (27,3)	3/11 (27,3)
Region			
USA/Kanada	14/31 (45,2)	12/31 (38,7)	9/31 (29,0)
Europe	45/70 (64,3)	13/70 (18,6)	26/70 (37,1)
Rest der Welt	5/8 (62,5)	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)
Geschlecht			
Männlich	34/63 (54,0)	17/63 (27,0)	23/63 (36,5)
Weiblich	30/46 (65,2)	9/46 (19,6)	15/46 (32,6)
Abstammung			
Weiß	59/101 (58,4)	23/101 (22,8)	37/101 (36,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	N.A.
Asiatisch	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	N.A.
Andere	3/4 (75,0)	1/4 (25,0)	1/4 (25,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	19/26 (73,1)	5/26 (19,2)	6/26 (23,1)
BRAF mutiert	20/41 (48,8)	13/41 (31,7)	15/41 (36,6)
KRAS mutiert	18/29 (62,1)	5/29 (17,2)	11/29 (37,9)
Unbekannt	7/13 (53,8)	3/13 (23,1)	6/13 (46,2)
ECOG Perfomance-Status			
0	29/50 (58,0)	8/50 (16,0)	21/50 (42,0)
1	35/59 (59,3)	18/59 (30,5)	17/59 (28,8)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	4/5 (80,0)	N.A.	2/5 (40,0)
Sigmoid	3/8 (37,5)	3/8 (37,5)	3/8 (37,5)
Kolon	57/96 (59,4)	23/96 (24,0)	33/96 (34,4)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	N.A.
1	14/26 (53,8)	6/26 (23,1)	8/26 (30,8)
2	26/40 (65,0)	7/40 (17,5)	17/40 (42,5)
3	13/26 (50,0)	10/26 (38,5)	9/26 (34,6)
≥ 4	10/16 (62,5)	3/16 (18,8)	4/16 (25,0)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	44/76 (57,9)	19/76 (25,0)	27/76 (35,5)
Andere	20/33 (60,6)	7/33 (21,2)	11/33 (33,3)
Keine Vortherapie	-	-	-

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	15/24 (62,5)	5/24 (20,8)	6/24 (25,0)
< 1 %	41/68 (60,3)	17/68 (25,0)	24/68 (35,3)
Nicht berichtet	-	-	
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	11/14 (78,6)	1/14 (7,1)	4/14 (28,6)
< 5 %	45/78 (57,7)	21/78 (26,9)	26/78 (33,3)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	22/32 (68,8)	7/32 (21,9)	7/32 (21,9)
Nein	23/42 (54,8)	13/42 (31,0)	14/42 (33,3)
Unbekannt	19/35 (54,3)	6/35 (17,1)	17/35 (48,6)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Kognitive Funktion Responder[a] (MID = 10)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	25/74 (33,8)	15/74 (20,3)	42/74 (56,8)
≥ 65 und < 75 Jahre	9/24 (37,5)	7/24 (29,2)	10/24 (41,7)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	25/74 (33,8)	15/74 (20,3)	42/74 (56,8)
≥ 65 Jahre	13/35 (37,1)	11/35 (31,4)	14/35 (40,0)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	34/98 (34,7)	22/98 (22,4)	52/98 (53,1)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)
Region			
USA/Kanada	11/31 (35,5)	7/31 (22,6)	18/31 (58,1)
Europe	24/70 (34,3)	18/70 (25,7)	32/70 (45,7)
Rest der Welt	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
Geschlecht			
Männlich	20/63 (31,7)	15/63 (23,8)	31/63 (49,2)
Weiblich	18/46 (39,1)	11/46 (23,9)	25/46 (54,3)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Abstammung			
Weiß	33/101 (32,7)	24/101 (23,8)	54/101 (53,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	N.A.
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Andere	3/4 (75,0)	1/4 (25,0)	1/4 (25,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	10/26 (38,5)	9/26 (34,6)	10/26 (38,5)
BRAF mutiert	10/41 (24,4)	8/41 (19,5)	27/41 (65,9)
KRAS mutiert	14/29 (48,3)	5/29 (17,2)	12/29 (41,4)
Unbekannt	4/13 (30,8)	4/13 (30,8)	7/13 (53,8)
ECOG Perfomance-Status			
0	11/50 (22,0)	13/50 (26,0)	28/50 (56,0)
1	27/59 (45,8)	13/59 (22,0)	28/59 (47,5)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	3/5 (60,0)	N.A.	2/5 (40,0)
Sigmoid	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	4/8 (50,0)
Kolon	32/96 (33,3)	25/96 (26,0)	50/96 (52,1)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	1/1 (100,0)
1	10/26 (38,5)	6/26 (23,1)	12/26 (46,2)
2	15/40 (37,5)	8/40 (20,0)	21/40 (52,5)
3	7/26 (26,9)	7/26 (26,9)	14/26 (53,8)
≥ 4	5/16 (31,3)	5/16 (31,3)	8/16 (50,0)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	24/76 (31,6)	18/76 (23,7)	43/76 (56,6)
Andere	14/33 (42,4)	8/33 (24,2)	13/33 (39,4)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	10/24 (41,7)	5/24 (20,8)	14/24 (58,3)
< 1 %	22/68 (32,4)	15/68 (22,1)	35/68 (51,5)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	8/14 (57,1)	2/14 (14,3)	8/14 (57,1)
< 5 %	24/78 (30,8)	18/78 (23,1)	41/78 (52,6)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	11/32 (34,4)	9/32 (28,1)	17/32 (53,1)
Nein	16/42 (38,1)	11/42 (26,2)	17/42 (40,5)
Unbekannt	11/35 (31,4)	6/35 (17,1)	22/35 (62,9)
Kognitive Funktion Responder[a] (MID = 15)			

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	25/74 (33,8)	15/74 (20,3)	42/74 (56,8)
≥ 65 und < 75 Jahre	9/24 (37,5)	7/24 (29,2)	10/24 (41,7)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	25/74 (33,8)	15/74 (20,3)	42/74 (56,8)
≥ 65 Jahre	13/35 (37,1)	11/35 (31,4)	14/35 (40,0)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	34/98 (34,7)	22/98 (22,4)	52/98 (53,1)
≥ 75 Jahre	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)	4/11 (36,4)
Region			
USA/Kanada	11/31 (35,5)	7/31 (22,6)	18/31 (58,1)
Europe	24/70 (34,3)	18/70 (25,7)	32/70 (45,7)
Rest der Welt	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	6/8 (75,0)
Geschlecht			
Männlich	20/63 (31,7)	15/63 (23,8)	31/63 (49,2)
Weiblich	18/46 (39,1)	11/46 (23,9)	25/46 (54,3)
Abstammung			
Weiß	33/101 (32,7)	24/101 (23,8)	54/101 (53,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	N.A.
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Andere	3/4 (75,0)	1/4 (25,0)	1/4 (25,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	10/26 (38,5)	9/26 (34,6)	10/26 (38,5)
BRAF mutiert	10/41 (24,4)	8/41 (19,5)	27/41 (65,9)
KRAS mutiert	14/29 (48,3)	5/29 (17,2)	12/29 (41,4)
Unbekannt	4/13 (30,8)	4/13 (30,8)	7/13 (53,8)
ECOG Perfomance-Status			
0	11/50 (22,0)	13/50 (26,0)	28/50 (56,0)
1	27/59 (45,8)	13/59 (22,0)	28/59 (47,5)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	3/5 (60,0)	N.A.	2/5 (40,0)
Sigmoid	3/8 (37,5)	1/8 (12,5)	4/8 (50,0)
Kolon	32/96 (33,3)	25/96 (26,0)	50/96 (52,1)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	1/1 (100,0)
1	10/26 (38,5)	6/26 (23,1)	12/26 (46,2)
2	15/40 (37,5)	8/40 (20,0)	21/40 (52,5)
3	7/26 (26,9)	7/26 (26,9)	14/26 (53,8)
≥ 4	5/16 (31,3)	5/16 (31,3)	8/16 (50,0)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	24/76 (31,6)	18/76 (23,7)	43/76 (56,6)
Andere	14/33 (42,4)	8/33 (24,2)	13/33 (39,4)
Keine Vortherapie	-	-	

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	10/24 (41,7)	5/24 (20,8)	14/24 (58,3)
< 1 %	22/68 (32,4)	15/68 (22,1)	35/68 (51,5)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	8/14 (57,1)	2/14 (14,3)	8/14 (57,1)
< 5 %	24/78 (30,8)	18/78 (23,1)	41/78 (52,6)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	11/32 (34,4)	9/32 (28,1)	17/32 (53,1)
Nein	16/42 (38,1)	11/42 (26,2)	17/42 (40,5)
Unbekannt	11/35 (31,4)	6/35 (17,1)	22/35 (62,9)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Soziale Funktion Responder[a] (MID = 10)			
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	54/74 (73,0)	4/74 (5,4)	30/74 (40,5)
≥ 65 und < 75 Jahre	13/24 (54,2)	3/24 (12,5)	12/24 (50,0)
≥ 75 Jahre	3/11 (27,3)	1/11 (9,1)	7/11 (63,6)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	54/74 (73,0)	4/74 (5,4)	30/74 (40,5)
≥ 65 Jahre	16/35 (45,7)	4/35 (11,4)	19/35 (54,3)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	67/98 (68,4)	7/98 (7,1)	42/98 (42,9)
≥ 75 Jahre	3/11 (27,3)	1/11 (9,1)	7/11 (63,6)
Region			
USA/Kanada	19/31 (61,3)	1/31 (3,2)	17/31 (54,8)
Europe	44/70 (62,9)	7/70 (10,0)	30/70 (42,9)
Rest der Welt	7/8 (87,5)	N.A.	2/8 (25,0)
Geschlecht			
Männlich	39/63 (61,9)	4/63 (6,3)	31/63 (49,2)
Weiblich	31/46 (67,4)	4/46 (8,7)	18/46 (39,1)

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Abstammung			
Weiß	65/101 (64,4)	8/101 (7,9)	44/101 (43,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	2/2 (100,0)
Andere	3/4 (75,0)	N.A.	2/4 (50,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	17/26 (65,4)	3/26 (11,5)	11/26 (42,3)
BRAF mutiert	26/41 (63,4)	1/41 (2,4)	19/41 (46,3)
KRAS mutiert	21/29 (72,4)	3/29 (10,3)	10/29 (34,5)
Unbekannt	6/13 (46,2)	1/13 (7,7)	9/13 (69,2)
ECOG Perfomance-Status			
0	30/50 (60,0)	5/50 (10,0)	24/50 (48,0)
1	40/59 (67,8)	3/59 (5,1)	25/59 (42,4)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	4/5 (80,0)	N.A.	2/5 (40,0)
Sigmoid	4/8 (50,0)	N.A.	4/8 (50,0)
Kolon	62/96 (64,6)	8/96 (8,3)	43/96 (44,8)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	N.A.
1	16/26 (61,5)	2/26 (7,7)	10/26 (38,5)
2	25/40 (62,5)	4/40 (10,0)	18/40 (45,0)
3	19/26 (73,1)	N.A.	14/26 (53,8)
≥ 4	9/16 (56,3)	2/16 (12,5)	7/16 (43,8)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	49/76 (64,5)	6/76 (7,9)	36/76 (47,4)
Andere	21/33 (63,6)	2/33 (6,1)	13/33 (39,4)
Keine Vortherapie	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	18/24 (75,0)	1/24 (4,2)	10/24 (41,7)
< 1 %	46/68 (67,6)	3/68 (4,4)	31/68 (45,6)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	12/14 (85,7	1/14 (7,1)	5/14 (35,7)
< 5 %	52/78 (66,7)	3/78 (3,8)	36/78 (46,2)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	26/32 (81,3)	1/32 (3,1)	12/32 (37,5)
Nein	26/42 (61,9)	4/42 (9,5)	18/42 (42,9)
Unbekannt	18/35 (51,4)	3/35 (8,6)	19/35 (54,3)
Soziale Funktion Responder[a] (MID = 15)			

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
Alterskategorie I			
< 65 Jahre	54/74 (73,0)	4/74 (5,4)	30/74 (40,5)
≥ 65 und < 75 Jahre	13/24 (54,2)	3/24 (12,5)	12/24 (50,0)
≥ 75 Jahre	3/11 (27,3)	1/11 (9,1)	7/11 (63,6)
Alterskategorie II			
< 65 Jahre	54/74 (73,0)	4/74 (5,4)	30/74 (40,5)
≥ 65 Jahre	16/35 (45,7)	4/35 (11,4)	19/35 (54,3)
Alterskategorie III			
< 75 Jahre	67/98 (68,4)	7/98 (7,1)	42/98 (42,9)
≥ 75 Jahre	3/11 (27,3)	1/11 (9,1)	7/11 (63,6)
Region			
USA/Kanada	19/31 (61,3)	1/31 (3,2)	17/31 (54,8)
Europe	44/70 (62,9)	7/70 (10,0)	30/70 (42,9)
Rest der Welt	7/8 (87,5)	N.A.	2/8 (25,0)
Geschlecht			
Männlich	39/63 (61,9)	4/63 (6,3)	31/63 (49,2)
Weiblich	31/46 (67,4)	4/46 (8,7)	18/46 (39,1)
Abstammung			
Weiß	65/101 (64,4)	8/101 (7,9)	44/101 (43,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	1/2 (50,0)	N.A.	1/2 (50,0)
Asiatisch	1/2 (50,0)	N.A.	2/2 (100,0)
Andere	3/4 (75,0)	N.A.	2/4 (50,0)
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF			
Wildtyp	17/26 (65,4)	3/26 (11,5)	11/26 (42,3)
BRAF mutiert	26/41 (63,4)	1/41 (2,4)	19/41 (46,3)
KRAS mutiert	21/29 (72,4)	3/29 (10,3)	10/29 (34,5)
Unbekannt	6/13 (46,2)	1/13 (7,7)	9/13 (69,2)
ECOG Perfomance-Status			
0	30/50 (60,0)	5/50 (10,0)	24/50 (48,0)
1	40/59 (67,8)	3/59 (5,1)	25/59 (42,4)
Primäre Tumorlokalisation			
Rektum	4/5 (80,0)	N.A.	2/5 (40,0)
Sigmoid	4/8 (50,0)	N.A.	4/8 (50,0)
Kolon	62/96 (64,6)	8/96 (8,3)	43/96 (44,8)
Anzahl der Vortherapien			
0	1/1 (100,0)	N.A.	N.A.
1	16/26 (61,5)	2/26 (7,7)	10/26 (38,5)
2	25/40 (62,5)	4/40 (10,0)	18/40 (45,0)
3	19/26 (73,1)	N.A.	14/26 (53,8)
≥ 4	9/16 (56,3)	2/16 (12,5)	7/16 (43,8)
Typ der Vortherapie			
5FU-Oxa-Iri	49/76 (64,5)	6/76 (7,9)	36/76 (47,4)
Andere	21/33 (63,6)	2/33 (6,1)	13/33 (39,4)
Keine Vortherapie	-	-	-

CA209-142	***Verbesserung***	***Stabil***	***Verschlechterung***
PD-L1-Expressionsstatus I			
≥ 1 %	18/24 (75,0)	1/24 (4,2)	10/24 (41,7)
< 1 %	46/68 (67,6)	3/68 (4,4)	31/68 (45,6)
Nicht berichtet	-	-	-
PD-L1-Expressionsstatus II			
≥ 5 %	12/14 (85,7)	1/14 (7,1)	5/14 (35,7)
< 5 %	52/78 (66,7)	3/78 (3,8)	36/78 (46,2)
Nicht berichtet	-	-	-
Lynch-Snydrom			
Ja	26/32 (81,3)	1/32 (3,1)	12/32 (37,5)
Nein	26/42 (61,9)	4/42 (9,5)	18/42 (42,9)
Unbekannt	18/35 (51,4)	3/35 (8,6)	19/35 (54,3)

a: Betrachtet wurden alle Patienten, für die zur Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt eine Auswertung vorlag. Da Patienten im betrachteten Zeitraum sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung erfahren haben können, überschreiten die Prozentangaben in der Addition möglicherweise 100 %.

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; MID: *minimal important difference*; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Oxa: Oxaliplatin

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesundheitsbedingte Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 homogen zu denen der Gesamtanalyse (Tabelle 4-74 bis Tabelle 4-79). Die Ergebnisse der Responderauswertung mit einer MID von 15 Punkten zeigen nur leichte Abweichungen zur Analyse mit einer MID von 10 Punkten.

Auffällige numerische Differenzen in Responderanalysen wurden nur in Subgruppen beobachtet, in denen die Patienten nicht gleichverteilt waren, wie z. B. der Abstammung. Diese Unterschiede besitzen daher nur eine eingeschränkte Aussagekraft und ändern nichts an der generellen Wirksamkeit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in diesen Subgruppen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

4.3.2.3.3.7.5 Subgruppenanalysen für Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-142 Kohorte 2	***Jegliche UE (n (%))***	***Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (n (%))***	***SUE (n (%))***	***UE, die zum Therapieabbruch führten (n (%))***
Verträglichkeit				
N				
Alterskategorie I				
< 65 Jahre	78/81 (96,3)	50/81 (61,7)	42/81 (51,9)	13/81 (16,0)
≥ 65 und < 75 Jahre	27/27 (100,0)	21/27 (77,8)	15/27 (55,6)	6/27 (22,2)
≥ 75 Jahre	11/11 (100,0)	5/11 (45,5)	6/11 (54,5)	2/11 (18,2)
Alterskategorie II				
< 65 Jahre	78/81 (96,3)	50/81 (61,7)	42/81 (51,9)	13/81 (16,0)
≥ 65 Jahre	38/38 (100,0)	26/38 (68,4)	21/38 (55,3)	8/38 (21,1)
Alterskategorie III				
< 75 Jahre	105/108 (97,2)	71/108 (65,7)	57/108 (52,8)	19/108 (17,6)
≥ 75 Jahre	11/11 (100,0)	5/11 (45,5)	6/11 (54,5)	2/11 (18,2)
Region				
USA/Kanada	33/34 (97,1)	25/34 (73,5)	20/34 (58,8)	5/34 (14,7)
Europe	74/76 (97,4)	44/76 (57,9)	36/76 (47,4)	12/76 (15,8)
Rest der Welt	9/9 (100,0)	7/9 (77,8)	7/9 (77,8)	4/9 (44,4)
Geschlecht				
Männlich	68/70 (97,1)	42/70 (60,0)	36/70 (51,4)	12/70 (17,1)
Weiblich	48/49 (98,0)	34/49 (69,4)	27/49 (55,1)	9/49 (18,4)

CA209-142 Kohorte 2	***Jegliche UE (n (%))***	***Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (n (%))***	***SUE (n (%))***	***UE, die zum Therapieabbruch führten (n (%))***
Abstammung				
Weiß	107/110 (97,3)	71/110 (64,5)	58/110 (52,7)	21/110 (19,1)
Schwarz oder afroamerikanisch	2/2 (100,0)	0/2	0/2	0/2
Asiatisch	3/3 (100,0)	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)	0/3
Andere	4/4 (100,0)	3/4 (75,0)	3/4 (75,0)	0/4
BRAF/KRAS-Mutationsstatus KRAS/BRAF				
Wildtyp	29/31 (93,5)	13/31 (41,9)	14/31 (45,2)	5/31 (16,1)
BRAF mutiert	30/30 (100,0)	24/30 (80,0)	18/30 (60,0)	10/30 (33,3)
KRAS mutiert	43/44 (97,7)	30/44 (68,2)	23/44 (52,3)	5/44 (11,4)
Unbekannt	14/14 (100,0)	9/14 (64,3)	8/14 (57,1)	1/14 (7,1)
ECOG Perfomance-Status				
0	53/54 (98,1)	34/54 (63,0)	26/54 (48,1)	7/54 (13,0)
1	63/65 (96,9)	42/65 (64,6)	37/65 (56,9)	14/65 (21,5)
Primäre Tumorlokalisation				
Rektum	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	3/6 (50,0)	0/6
Sigmoid	9/10 (90,0)	6/10 (60,0)	5/10 (50,0)	0/10
Kolon	101/103 (98,1)	67/103 (65,0)	55/103 (53,4)	21/103 (20,4)
Anzahl der Vortherapien				
0	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	0/1
1	27/27 (100,0)	17/27 (63,0)	13/27 (48,1)	5 (18,5)
2	42/43 (97,7)	29/43 (67,4)	27/43 (62,8)	10 (23,3)
3	29/29 (100,0)	19/29 (65,5)	15/29 (51,7)	3 (10,3)
≥ 4	17/19 (89,5)	10/19 (52,6)	7/19 (36,8)	3 (15,8)
Typ der Vortherapie 5FU-Oxa-Iri				
Andere	79/82 (96,3)	51/82 (62,2)	43/82 (52,4)	15/82 (18,3)
Keine	36/36 (100,0)	24/36 (66,7)	19/36 (52,8)	6/36 (16,7)
Vortherapie	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	0/1
PD-L1-Expressionsstatus I				
≥ 1 %	26/27 (96,3)	13/27 (48,1)	11/27 (40,7)	4/27 (14,8)
< 1 %	73/75 (97,3)	54/75 (72,0)	42/75 (56,0)	14/75 (18,7)
Nicht berichtet	17/17 (100,0)	9/17 (52,9)	10/17 (58,8)	3/17 (17,6)
PD-L1-Expressionsstatus II				
≥ 5 %	15/15 (100,0)	7/15 (46,7)	7/15 (46,7)	1/15 (6,7)
< 5 %	84/87 (96,6)	60/87 (69,0)	46/87 (52,9)	17/87 (19,5)
Nicht berichtet	17/17 (100,0)	9/17 (52,9)	10/17 (58,8)	3/17 (17,6)

CA209-142 Kohorte 2	***Jegliche UE (n (%))***	***Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (n (%))***	***SUE (n (%))***	***UE, die zum Therapieabbruch führten (n (%))***
Lynch-Snydrom				
Ja	35/36 (97,2)	21/36 (58,3)	21/36 (58,3)	6/36 (16,7)
Nein	44/45 (97,8)	30/45 (66,7)	25/45 (55,6)	11/45 (24,4)
Unbekannt	37/38 (97,4)	25/38 (65,8)	17/38 (44,7)	4/38 (10,5)

a: ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: Progessionsterme wurden nicht berücksichtigt

5FU: 5-Fluorouracil; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Iri: Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; N.A.: nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E. = *Not meaningful estimate*; Oxa: Oxaliplatin

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Verträglichkeit homogen zu denen der Gesamtanalyse (Tabelle 4-80). Größere numerische Differenzen in den UE-Ereignisraten wurden in den folgenden Subgruppen beobachtet:

- Alterskategorie I und III: Geringere Ereignisraten bei den schweren UE in der Population der Patienten ≥ 75 Jahre
- Region: Geringere Ereignisraten für schwere UE und SUE in Europa im Vergleich zu den anderen Regionen
- Primäre Tunorlokalisation: Erhöhte Ereignisraten für UE, die zum Therapieabbruch führten bei Tumorlokalisation im Kolon
- Anzahl der Vortherapien: Geringere Ereignisraten für jegliche UE, schwere UE und SUE in der Patientenpopulation mit ≥ 4 Vortherapien

Diese Unterschiede besitzen aufgrund der geringen Fallzahl und geringer Ereignisraten nur eine eingeschränkte Aussagekraft und ändern nichts am generellen Sicherheitsprofil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in diesen Subgruppen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

4.3.2.3.3.8 Indirekte Vergleiche auf Basis weiterer Untersuchungen

4.3.2.3.3.8.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche auf Basis weiterer Untersuchungen

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 etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.3.8.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle weiteren Untersuchungen, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 4-81: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
Studien für den indirekten Vergleich					
CA209-6EP	nein	ja	abgeschlossen	-	Arm A: Nivolumab + Ipilimumab (CA209-142, Kohorte 2) Arm B: PiT[a] (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)

a: Eine PiT in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Bevacizumab induzierten Toxizität unter Berücksichtigung von FOLFIRI ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab, FOLFIRI ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS Wildtyp), FOLFOX ± Bevacizumab, CAPOX ± Bevacizumab, 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab, Capecitabin ± Bevacizumab, Irinotecan als Monotherapie, Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS Wildtyp), Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS Wildtyp) und Trifluridin/Tipiracil

PiT: Patientenindividuelle Therapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-81 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-81 stellen den Wissensstand zum 14.06.2021 dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-81 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
-	-

4.3.2.3.3.8.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

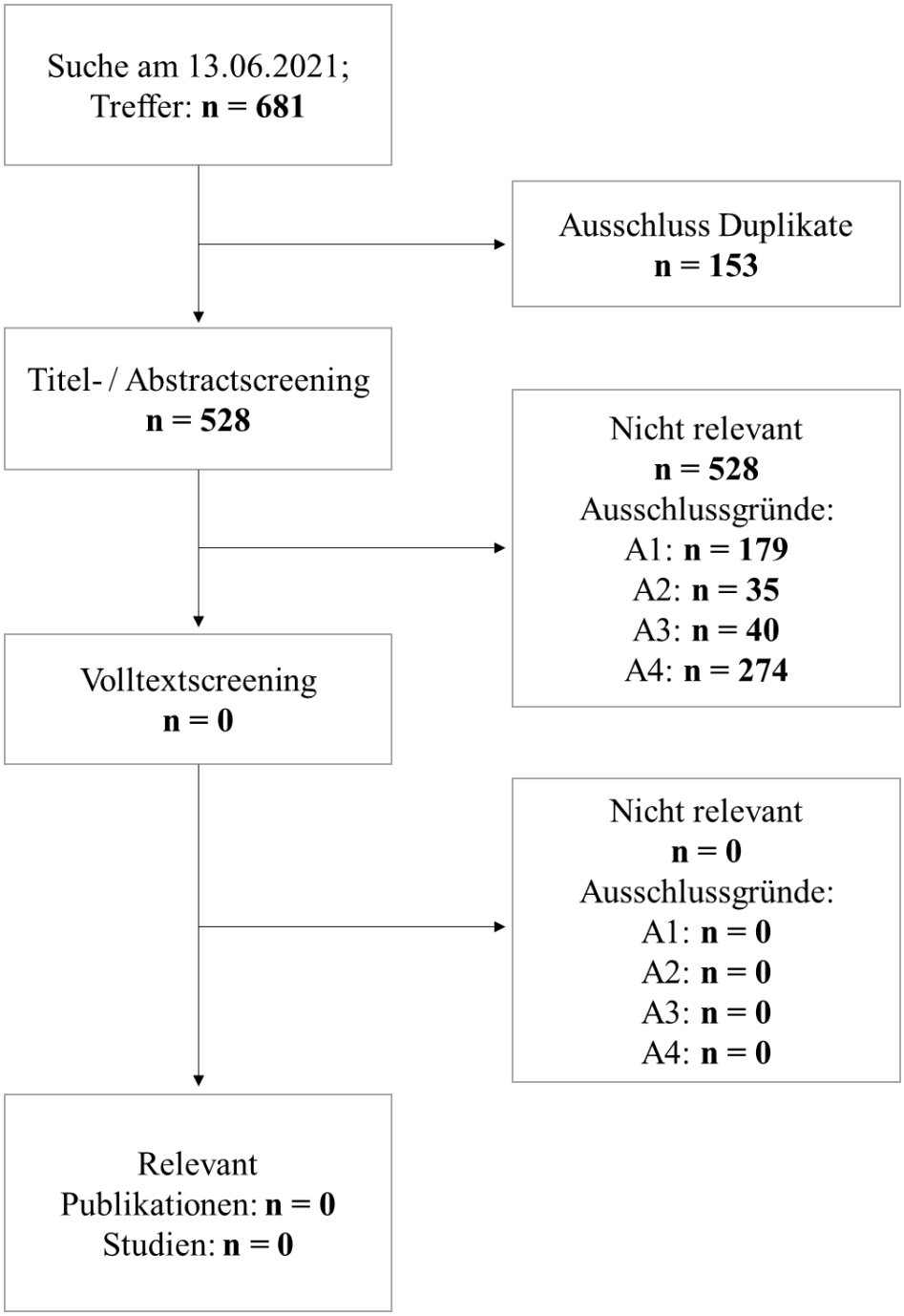


Abbildung 4-43: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche nach Studien, die die zVT abbilden, erfolgte am 13.06.2021. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab insgesamt 681 Treffer, davon 153 Dubletten. Die verbleibenden 528 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gesichtet. Dabei wurde kein relevanter Treffer identifiziert.

Die entsprechende Suche nach Evidenz für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dokumentiert.

4.3.2.3.3.8.1.3 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 Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-83: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit der zVT für indirekte Vergleiche 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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-83 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in Studienregistern wurde am 13.06.2021 durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 178 Treffer. Dabei konnte keine relevante Studie identifiziert werden.

Zudem wurde in den Ergebnisdatenbanken Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, https://portal.dimdi.de/amgui-off/) nach Ergebnisberichten zu bereits identifizierten Studien gesucht. Relevante Treffer ergaben sich dadurch nicht.

4.3.2.3.3.8.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. 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 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. 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 4-84: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in *Tabelle 4-84 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 14.06.2021 mittels der Suchbegriffe „metastasiert" und „Kolorektalkarzinom" nach geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich mit der zVT gesucht. Die Suche ergab keine relevanten Treffer.

4.3.2.3.3.8.1.5 Resultierender Studienpool: Indirekte Vergleiche auf Basis weiterer Untersuchungen 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. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-85: Studienpool – Weitere Untersuchungen für indirekte Vergleiche 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])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
CA209-142	ja	ja	nein	ja [21]	ja [19, 20]	ja [22]
Indirekter Vergleich (zVT)						
CA209-6EP	nein	ja	nein	nein	nein	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Weder über die bibliographische Recherche noch über die Suche in Studienregisterdatenbanken und auf der Homepage des G-BA wurde eine geeignete Studie mit der zVT als Intervention identifiziert, die für einen indirekten Vergleich mit der Kohorte 2 von CA2019-142 hätte herangezogen werden können. Daher wurde die Studie CA209-6EP durchgeführt, welche in diesem Nutzendossier dargestellt wird. Dabei werden der aktuelle Datenschnitt der relevanten Kohorte der Studie CA209-142 (Oktober 2020, siehe Abschnitt 4.3.2.3.3) sowie Real-World-Daten aus der Flatiron Health-Datenbank (Datenschnitt: Januar 2021) zur Umsetzung der zVT in einem adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator herangezogen.

4.3.2.3.3.8.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche auf Basis weiterer Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. 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.***

Tabelle 4-86: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CA209-142 (Kohorte 2)	Kohortenstudie, offen (nur Kohorte 2 relevant für dieses Dossier)	Kohorte 2: Erwachsene mit defizientem DNA-Mismatch-Reparatursystem (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) nach Progress während oder nach	Population der relevanten Kohorte 2: 119 Patienten	Studiendauer: Patienten wurden grundsätzlich bis zum Krankheits-progress, dem Auf-treten inakzeptabler Toxizität, dem Widerruf der Einver-ständniserklärung, dem Erreichen des maximalen klini-	Ort: Multizentrische Studie an 31 Studienzentren in acht Ländern (Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Irland, Italien, Spanien, USA). Studienbeginn: 12.03.2014 Studienende: Studie läuft noch.	Primärer Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR), bestimmt durch den Prüfarzt Weitere patientenrelevante Endpunkte: Gesamtüberleben (OS); Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinations-chemotherapie bzw. Intoleranz gegenüber dieser Therapie		schen Effekts (optio-nal) oder dem Studienende behan-delt. Die Studie endet mit dem Abschluss der Follow-Up-Periode für das Überleben bei allen eingeschlos-senen Patienten. Datenschnitte: Interimsanalyse vom 23.10.2017 Interimsanalyse vom Oktober 2020 (maßgeblich für die Zulassung und das Nutzendossier)		VAS; Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30; Verträglichkeit
CA209-6EP	Nicht-randomisierte Kohortenstudie mit adjustiertem indirekten Vergleich ohne Brücken-komparator, offenes Studien-design	Erwachsene Patienten mit MSI-H oder dMMR mKRK, die a) einen Progress während oder nach vorheriger fluoro-pyrimidinbasierter Kombinationschemo-therapie bzw. Intoleranz gegenüber dieser Therapie aufwiesen (Studienarm A; CA209-142 Kohorte 2) oder	Studienarm A (CA209-142): Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, 119 Patienten Studienarm B: (Flatiron Health-Real-World-Kohorte): Patientenindividu-elle Therapie nach Maßgabe des	Studiendauer: Die Studiendauer ist definiert als die Zeit zwischen dem Indexdatum (Datum der 1. Gabe der Studienmedikation) und a) Tod, Verlust für die Nachverfolgung oder dem Studienende der Studie CA209-142,	Ort: Multizentrische Studie an 31 Studienzentren in acht Ländern (Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Irland, Italien, Spanien, USA) (Studienarm A) bzw. Daten aus der Flatiron Health-Datenbank mit über 265 Studienzentren in den USA (Studienarm B)	Endpunkte: Gesamtüberleben (OS)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		b) nach ≥ 1 Vortherapie mit mindestens a) Fluoropyrimidin und b) Oxaliplatin oder Irinotecan eine Folgetherapie erhalten haben (Studienarm B; Flatiron Health-Real-World-Kohorte)	Arztes, 146 Patienten	je nachdem, was zuerst eintritt (Studienarm A) oder b) Tod, letztes Kontaktdatum, Behandlung mit einer immunonkologischen oder experimentellen Therapie, je nach-dem, was zuerst eintritt (Studienarm B) Datenschnitte: Oktober 2020 (CA209-142) und Januar 2021 (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)	<u>Zeitraum:</u> Studienarm A: Die Studie CA209-142 begann am 12.03.2014 und ist noch nicht beendet Studienarm B: Es wurden Daten von Patienten extrahiert, die im Zeitraum zwischen dem 1.1.2013 – ab diesem Datum liegen Daten zu mKRK-Patienten in der Flatiron Health-Datenbank vor – und dem 31.1.2021 mit mKRK diagnostiziert wurden	

Tabelle 4-87: Charakterisierung der Interventionen – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP)

Studienarm	**Intervention**	***Weitere Behandlungscharakteristika***
CA209-142 (Kohorte 2)	**Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab** Alle drei Wochen für 4 Dosen: Nivolumab (3 mg/kg) über 60 Minuten in Kombination mit Ipilimumab (1 mg/kg) über 90 Minuten, beide intravenös (i. v.) verabreicht Anschließend alle zwei Wochen, bis zum Progress: Nivolumab (3 mg/kg) über 30 Minuten i. v. verabreicht	Vorbehandlung: Gemäß Einschlusskriterien der Studie mussten die Patienten mit ≥ 1 Behandlungslinie vorbehandelt sein, die mindestens ein Fluoropyrimidin in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan umfasste. Ausgenommen waren Patienten, die einer Chemotherapie aktiv widersprachen. Folgende Vorbehandlungen waren nicht erlaubt: • Kortikosteroide (> 10 mg/Tag Prednison-Äquivalente) oder andere Immunsuppressiva innerhalb der 14 Tage vor erster Verabreichung der Studienmedikation • Jegliche Antikörper oder Wirkstoffe, die spezifisch T-Zell-Kostimulation oder Checkpoint-Signalwege ansprechen, innerhalb der 28 Tage vor erster Verabreichung der Studienmedikation • Chemotherapie, Strahlentherapie, Biologika zur Krebsbehandlung oder experimentelle Therapien innerhalb der 28 Tage vor erster Verabreichung der Studienmedikation
Flatiron Health-Real-World-Kohorte	**Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes** Alle zu Indexdatum (Index¬datum (Datum der 1. Gabe der Studien¬medikation)) verabreichten Therapien sind Tabelle 4-91 zu entnehmen.	Vorbehandlung: Gemäß Einschlusskriterien der Studie mussten die Patienten mit ≥ 1 Behandlungslinie vorbehandelt sein, die mindestens a) Fluoropyrimidin und b) Oxaliplatin oder Irinotecan umfasste Folgende Vorbehandlungen waren nicht erlaubt: • Eine immunonkologische mKRK-Behandlung in der ersten oder zweiten Behandlungslinie • Eine Behandlung mit experimentellen Wirkstoffen im Rahmen einer klinischen Studie vor dem Indexdatum

Tabelle 4-88: Charakterisierung der Studienpopulationen – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP)

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
N	119	146
Therapiestart gemäß Indexdatum (Kalenderjahr)		
2013	0	1 (0,7)
2014	0	10 (6,8)
2015	27 (22,7)	16 (11,0)
2016	92 (77,3)	31 (21,2)
2017	0	21 (14,4)
2018	0	20 (13,7)
2019	0	23 (15,8)

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
2020	0	23 (15,8)
2021	0	1 (0,7)
Alter (Jahre)		
N	119	146
Mittelwert	56,6	61,8
Median	58,0	64,0
Min; Max	21,0; 88,0	26,0, 83,0
Q1; Q3	45,0; 67,0	51,0, 73,0
Standardabweichung	13,8	13,7
Alterskategorien (n (%))		
< 65 Jahre	81 (68,1)	74 (50,7)
≥ 65 und < 75 Jahre	27 (22,7)	40 (27,4)
≥ 75 Jahre	11 (9,2)	32 (21,9)
≥ 65 Jahre	38 (31,9)	72 (49,3)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	70 (58,8)	69 (47,3)
Weiblich	49 (41,2)	77 (52,7)
Abstammung (n (%))		
Weiß	110 (92,4)	107 (73,3)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (1,7)	16 (11,0)
Asiatisch	3 (2,5)	2 (1,4)
Amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,8)	0
Andere	3 (2,5)	11 (7,5)
Nicht berichtet	0	10 (6,8)
Ethnie (n (%))		
Hispanisch oder Latino	2 (1,7)	13 (8,9)
Nicht hispanisch oder Latino	40 (33,6)	0
Nicht berichtet	77 (64,7)	133 (91,1)
ECOG Perfomance-Status (n (%))		
0	54 (45,4)	73 (50,0)
1	65 (54,6)	73 (50,0)
Region (n (%))		
USA	31 (26,1)	146 (100,0)
Kanada	3 (2,5)	0
Europe	76 (63,9)	0
Rest der Welt	9 (7,6)	0
Tumorstadium zur initialen Diagnose (n (%))		
Stadium I	0	3 (2,1)
Stadium II	14 (11,8)	17 (11,6)
Stadium III	52 (43,7)	42 (28,8)
Stadium IV	53 (44,5)	81 (55,5)
Unbekannt	0	3 (2,1)

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Zeit von Metastasen-Diagnose bis zum Indexdatum		
N	119	146
Median (Jahre)	0,9	0,7
Min; Max (Jahre)	0,1; 11,2	0,1; 4,9
< 1 Jahr (n (%))	65 (54,6)	90 (61,6)
1 – < 2 Jahre (n (%))	30 (25,2)	42 (28,8)
2 – < 3 Jahre (n (%))	10 (8,4)	7 (4,8)
3 – < 4 Jahre (n (%))	5 (4,2)	6 (4,1)
4 – < 5 Jahre (n (%))	5 (4,2)	1 (0,7)
≥ 5 Jahre (n (%))	4 (3,4)	0
Zeit von initialer Diagnose bis zur Metastase-Diagnose		
N	119	146
Median (Jahre)	0,4	0,0
Min; Max (Jahre)	0,0; 18,9	0,0; 9,8
< 1 Jahr (n (%))	83 (69,7)	114 (78,1)
1 – < 2 Jahre (n (%))	15 (12,6)	11 (7,5)
2 – < 3 Jahre (n (%))	8 (6,7)	9 (6,2)
3 – < 4 Jahre (n (%))	4 (3,4)	5 (3,4)
4 – < 5 Jahre (n (%))	4 (3,4)	4 (2,7)
≥ 5 Jahre (n (%))	5 (4,2)	3 (2,1)
Primäre Tumorlokalisation (n (%))		
Rektum	6 (5,0)	18 (12,3)
Kolon	113 (95,0)	128 (87,7)
Kolon linksseitig	22 (18,5)	-
Kolon rechtsseitig	65 (54,6)	-
Querkolon	15 (12,6)	-
Kolon NNB	1 (0,8)	-
Sigmoid	10 (8,4)	-
KRAS-Mutationsstatus zum Indexdatum (n (%))		
KRAS Wildtyp	61 (51,3)	98 (67,1)
KRAS mutiert	44 (37,0)	38 (26,0)
Unbekannt/Kein Test	14 (11,8)	10 (6,8)
BRAF-Mutationsstatus zum Indexdatum (n (%))		
BRAF Wildtyp	56 (47,1)	82 (56,2)
BRAF mutiert	30 (25,2)	29 (19,9)
Unbekannt/Kein Test	33 (27,7)	35 (24,0)
Methodik MSI-Testung lokal (n (%))		
IHC	53 (44,5)	89 (61,0)
IHC/NGS	0	7 (4,8)
IHC/NGS/PCR	0	1 (0,7)
IHC/NGS/Unbekannt	0	1 (0,7)
IHC/PCR	0	5 (3,4)
IHC/Unbekannt	0	2 (1,4)
NGS	0	16 (11,0)
PCR	53 (44,5)	11 (7,5)
PCR/IHC	23 (19,3)	0
Unbekannt	0	14 (9,6)

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IHC: Immunohistochemie; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliteninstabilität, NGS: *Next generation sequencing*; NNB: nicht näher bestimmt; PCR: Polymerase Kettenreaktion		

Tabelle 4-89: Patientenfluss – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP)

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Patientenfluss		
N	119	146
Mit Studienmedikation behandelte Patienten (n (%))	119 (100,0)	146 (100,0)
Studienmedikation nicht fortgeführt[a] (n (%))	104 (87,4)	146 (100,0)
Gründe, die Behandlung nicht fortzuführen (n (%))		
Krankheitsprogress	38 (31,9)	0
Toxizität der Studienmedikation	17 (14,3)	0
Tod	1 (0,8)	57 (39,0)
UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation	4 (3,4)	0
Abbruch auf Patientenwunsch	8 (6,7)	0
Der Nachbeobachtung verloren gegangen	1 (0,8)	0
Maximaler klinischer Nutzen erreicht	32 (26,9)	0
Patient entspricht den Studienkriterien nicht mehr	1 (0,8)	0
Start Therapie in einer klinischen Studie	0	2 (1,4)
Start IO-Therapie	0	44 (30,1)
Andere	2 (1,7)	0
Unbekannt	0	43 (29,5)
Patienten nicht mehr Teil der Studie (n (%))	44 (37,0)	103 (70,5)
Gründe, die Studie nicht fortzuführen (n (%))		
Tod	32 (26,9)	57 (39,0)
Der Nachbeobachtung verloren gegangen	4 (3,4)	0
Start Therapie in einer klinischen Studie	0	2 (1,4)
Start IO-Therapie	0	44 (30,1)
Abbruch auf Patientenwunsch	1 (0,8)	0
Andere	7 (5,9)	0

a: Gründe, die Studienmedikation gemäß Flatiron nicht fortzuführen: Tod, Unbekannt, Start einer immunoonkologischen Therapie, Therapie in einer klinischen Studie
IO: Immunonkologie

Tabelle 4-90: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP)

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Behandlungs- und Beobachtungsdauer		
N	119	146
Behandlungsdauer (Monate)		
Mittelwert (Min; Max)	25,24 (0,0; 58,7)	9,11 (0,0; 81,2)
Median	24,90	5,55
> 3 Monate (n (%))	92 (77,3)	106 (72,6)
> 6 Monate (n (%))	83 (69,7)	68 (46,6)
> 9 Monate (n (%))	80 (67,2)	38 (26,0)
> 12 Monate (n (%))	77 (64,7)	29 (19,9)
Beobachtungsdauer[a] (Monate)		
Mittelwert	40,59	12,81
Median	49,74	8,28
Min; Max	0,1; 63,4	0,0; 81,2
Q1; Q3	23,52; 52,44	4,01; 15,24
Standardabweichung	19,18	13,72
> 3 Monate (n (%))	113 (95,0)	123 (84,2)
> 6 Monate (n (%))	107 (89,9)	91 (62,3)
> 9 Monate (n (%))	104 (87,4)	91 (62,3)
> 12 Monate (n (%))	101 (84,9)	50 (34,2)
> 15 Monate (n (%))	97 (81,5)	39 (26,7)
> 18 Monate (n (%))	92 (77,3)	29 (19,9)
> 21 Monate (n (%))	91 (76,5)	26 (17,8)
> 24 Monate (n (%))	89 (74,8)	20 (13,7)
> 27 Monate (n (%))	89 (74,8)	17 (11,6)
> 30 Monate (n (%))	88 (73,9)	15 (10,3)
> 33 Monate (n (%))	85 (71,4)	13 (8,9)
> 36 Monate (n (%))	84 (70,6)	13 (8,9)
> 39 Monate (n (%))	84 (70,6)	10 (6,8)
> 42 Monate (n (%))	82 (68,9)	6 (4,1)
> 45 Monate (n (%))	80 (67,2)	6 (4,1)
> 48 Monate (n (%))	77 (64,7)	5 (3,4)
> 51 Monate (n (%))	41 (34,5)	4 (2,7)

a: Dauer der Behandlung + Follow-up
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil

Tabelle 4-91: Vor- und Folgetherapien – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP)

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
N	119	146
Vortherapien		
Vortherapie im metastasierten Setting (n (%))		

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Oxaliplatin	111 (93,3)	102 (69,9)
Irinotecan	87 (73,1)	49 (33,6)
5-FU	118 (99,2)	146 (100,0)
VEGF-Inhibitoren	68 (57,1)	85 (58,2)
EGFR-Inhibitoren	35 (29,4)	16 (11,0)
Regorafenib	11 (9,2)	0
TAS-102	2 (1,7)	0
Andere	10 (8,4)	2 (1,4)
Anzahl der Vortherapien im metastasierten Setting (n (%))		
0	1 (0,8)	0
1	27 (22,7)	139 (95,2)
2	43 (36,1)	7 (4,8)
3	29 (24,4)	0
≥ 4	19 (16,0)	0
Zeit von Beendigung der letzten Vortherapie im metastasierten Setting bis zum Indexdatum (n (%))		
< 3 Monate	84 (70,6)	146 (100,0)
3 – 6 Monate	17 (14,3)	0
> 6 Monate	17 (14,3)	0
Nicht berichtet	1 (0,8)	0
Folgetherapien[a]		
Patienten mit jeglicher systemischer Folgetherapie (n (%))	24 (20,2)	84 (57,5)
5-FU (n (%))	10 (8,4)	37 (25,3)
Capecitabin	1 (0,8)	9 (6,2)
Fluorouracil	9 (7,6)	33 (22,6)
BRAF-Inhibitoren (n (%))	0	2 (1,4)
Encorafenib	0	1 (0,7)
Vermurafenib	0	1 (0,7)
EGFR-Inhibitoren (n (%))	3 (2,5)	24 (16,4)
Cetuximab	3 (2,5)	17 (11,6)
Panitumumab	0	9 (6,2)
Immuntherapie (n (%))	5 (4,2)	45 (30,8)
Klinische Studienmedikation	0	1 (0,7)
Experimentelle Immuntherapie	1 (0,8)	0
Ipilimumab	1 (0,8)	4 (2,7)
Nivolumab	3 (2,5)	13 (8,9)
Pembrolizumab	1 (0,8)	33 (22,6)
Irinotecan (n (%))	9 (7,6)	31 (21,2)
Andere – Chemotherapien (n (%))	6 (5,0)	1 (0,7)
Anastrozol	1 (0,8)	0
Antineoplastisch	1 (0,8)	0
Cisplatin	1 (0,8)	0
Gemcitabin	0	1 (0,7)
Lapatinib	1 (0,8)	0
Mitomycin	1 (0,8)	0
Paclitaxel	1 (0,8)	0

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Paclitaxel (Protein-gebunden)	0	1 (0,7)
Pertuzumab	1 (0,8)	0
Trametinib	1 (0,8)	0
Trastuzumab	2 (1,7)	0
Andere – Experimentelle Therapien (n (%))	4 (3,4)	3 (2,1)
Klinische Studienmedikation	0	3 (2,1)
Experimentelle antineoplastische Therapie	4 (3,4)	0
Oxaliplatin (n (%))	5 (4,2)	16 (11,0)
Regorafenib (n (%))	6 (5,0)	18 (12,3)
TAS-102 (TAS-102, Tipiracil/Trifluridin) (n (%))	2 (1,7)	18 (12,3)
Experimentelle antineoplastische Therapie	1 (0,8)	0
Tipiracil	1 (0,8)	0
Trifluridin	1 (0,8)	0
Trifluridin/Tipiracil	0	18 (12,3)
Unbestimmte Folgetherapie (n (%))	9 (7,6)	33 (22,6)
Calciumlevofolinat	1 (0,8)	0
Leucovorin	8 (6,7)	27 (18,5)
Leuprolid	0	1 (0,7)
Levoleucovorin	0	8 (5,5)
VEGF-Inhibitoren (n (%))	3 (2,5)	25 (17,1)
Aflibercept	1 (0,8)	0
Bevacizumab	2 (1,7)	15 (10,3)
Bevacizumab-Awwb	0	6 (4,1)
Bevacizumab-Bvzr	0	1 (0,7)
Ramucirumab	0	3 (2,1)
Ziv-Aflibercept	0	3 (2,1)

a: Patienten erhielten unter Umständen mehr als eine Folgetherapie. Als Folgetherapie wurde daher die erste Therapie definiert, die nach dem Indexdatum verabreicht wurde.

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. 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 (d.h. 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.

Studienüberblick

Im Rahmen der Studie CA209-6EP wurde ein indirekter Vergleich von Erwachsenen mit MSI-H oder dMMR mKRK, die entweder mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder mit einer patientenindividuellen Therapie behandelt wurden, durchgeführt. Der indirekte Vergleich wurde von BMS für die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Anwendungsgebiet mKRK mit MSI-H oder dMMR aufgrund fehlender direkter Evidenz gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT durchgeführt. Für die Berechnung wurden die patientenindividuellen Daten zweier Kohorten verwendet: Zum einen die der pivotalen Studie CA209-142 (explizit: deren Kohorte 2) zur Darstellung der Intervention und zum anderen die einer Real-World-Kohorte zur Darstellung der zVT, einer patientenindividuellen Therapie, die der Flatiron Health-Datenbank entnommen wurden. Um die Nachteile einer fehlenden Randomisierung auszugleichen, wurde der indirekte Vergleich mittels Verfahren wie *Inverse probability of treatment weightin*g (IPTW) und Propensity-Score-Matching adjustiert.

Studienziel

Studienziel des indirekten Vergleichs ist die Evaluation des Gesamtüberlebens (OS) von Erwachsenen mit MSI-H oder dMMR mKRK, die nach fluoropyrimidinbasierter Vortherapie entweder mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder mit einer patientenindividuellen Therapie behandelt wurden.

Studiendesign

Die Studie CA209-6EP ist eine nicht-randomisierte Kohortenstudie, basierend auf Studiendaten aus der Studie CA209-142 (Kohorte 2) und retrospektiven Daten, die aus der Flatiron Health-Datenbank (dokumentierte Real-World-Behandlung) extrahiert wurden.

Bei dem in der Studie CA209-6EP durchgeführten Vergleich handelt es sich um einen mittels veschiedener Verfahren, wie IPTW und Propensity-Score-Matching, adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator, der auf patientenindividuellen Daten zurückgreift.

Intervention

Die maßgebliche Intervention für diese Nutzenbewertung war die Behandlung von Patienten mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Die Dosierung war wie folgt:

- Alle drei Wochen für vier Dosen: Nivolumab (3 mg/kg) über 60 Minuten in Kombination mit Ipilimumab (1 mg/kg) über 90 Minuten, beide intravenös verabreicht

- Anschließend alle zwei Wochen bis zum Progress: Nivolumab (3 mg/kg) über 30 Minuten (bis Protokoll-Amendment 08: über 60 Minuten) intravenös verabreicht

Komparator

Als zVT für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde durch den G-BA eine patientenindividuelle Therapie festgelegt. Dieser Komparator wurde durch die Extraktion entsprechender Patientendaten aus der Flatiron Health-Datenbank umgesetzt. Die angewendeten Wirkstoffe sind in Tabelle 4-92 dargestellt.

Tabelle 4-92: Therapie zum Studienbeginn – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP)

CA209-6EP	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
N	146
Therapie zu Studienbeginn (n (%))	
FOLFIRI, Bevacizumab	26 (17,8)
FOLFIRI	13 (8,9)
FOLFOX, Bevacizumab	10 (6,8)
FOLFIRI, Cetuximab	9 (6,2)
FOLFIRI, Panitumumab	8 (5,5)
Irinotecan, Cetuximab	7 (4,8)
Irinotecan, Panitumumab	5 (3,4)
Regorafenib	5 (3,4)
Capecitabine, Irinotecan, Bevacizumab	4 (2,7)
FOLFIRI, Bevacizumab-Awwb	4 (2,7)
Trifluridin/Tipiracil	4 (2,7)
FOLFIRI, Ramucirumab	3 (2,1)
FOLFOX	3 (2,1)
FOLFOX, Panitumumab	3 (2,1)
Fluorouracil, Leucovorin, Bevacizumab	3 (2,1)
Irinotecan	3 (2,1)
Panitumumab	3 (2,1)
Capecitabine, Bevacizumab	2 (1,4)
Capecitabine, Bevacizumab-Awwb	2 (1,4)
FOLFIRI, Ziv-Aflibercept	2 (1,4)
FOLFOXIRI, Bevacizumab	2 (1,4)
Fluorouracil, Leucovorin, Bevacizumab-Awwb	2 (1,4)
Irinotecan, Bevacizumab	2 (1,4)
Bevacizumab, Cetuximab	1 (0,7)
Binimetinib, Encorafenib, Cetuximab	1 (0,7)
Binimetinib, Panitumumab	1 (0,7)
CAPEOX, Bevacizumab-Awwb	1 (0,7)
Capecitabine, Irinotecan, Cetuximab	1 (0,7)
Capecitabine, Irinotecan, Ziv-Aflibercept	1 (0,7)
Capecitabine, Panitumumab	1 (0,7)
Cetuximab, Panitumumab	1 (0,7)

CA209-6EP	***zVT*** ***(Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Daratumumab/Hyaluronidase-Fihj, Lenalidomide	1 (0,7)
FOLFIRI, Bevacizumab, Panitumumab	1 (0,7)
FOLFIRI, Bevacizumab-Bvzr	1 (0,7)
FOLFIRI, Cetuximab, Panitumumab	1 (0,7)
FOLFIRI, Hydroxyurea, Bevacizumab	1 (0,7)
FOLFOX, Bevacizumab-Awwb	1 (0,7)
FOLFOX, Ziv-Aflibercept	1 (0,7)
FOLFOXIRI	1 (0,7)
FOLFOXIRI, Bevacizumab, Cetuximab	1 (0,7)
FOLFOXIRI, Cetuximab	1 (0,7)
Irinotecan, Vemurafenib, Cetuximab	1 (0,7)
Larotrectinib	1 (0,7)
Oxaliplatin	1 (0,7)

Am häufigsten wurden die folgenden Therapien verwendet:

- FOLFIRI + Bevacizumab (17,8 %)
- FOLFIRI (8,9 %)
- FOLFOX + Bevacizumab (6,8 %)
- FOLFIRI + Cetuximab (6,2 %)
- FOLFIRI + Panitumumab (5,5 %)

Der patientenindividuelle Charakter der in der Flatiron Health-Kohorte umfassten Therapien ist durch die Verwendung von Real-World-Daten, also Daten von Patienten, die außerhalb von klinischen Studien an onkologischen Behandlungszentren medikamentös nach Maßgabe des jeweiligen Arztes behandelt wurden, gegeben.

Patientenpopulation

Die untersuchte Patientenpopulation umfasst Erwachsene mit MSI-H oder dMMR mKRK nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie. Im zVT-Arm (Real-World-Kohorte) wurde die Population operationalisiert, indem ausschließlich Patienten mit ≥ 1 Vortherapie eingeschlossen wurden, die mindestens a) Fluoropyrimidin und b) Oxaliplatin oder Irinotecan umfasste. Die Patienten sind gemäß Charakterisierung ihrer Vortherapie hinreichend vergleichbar (Tabelle 4-91).

Der Interventionsarm umfasste 119 Patienten, die im Rahmen der Studie CA209-142 behandelt wurden. Dies entspricht der Gesamtpopulation, deren MSI-H-Status lokal bestimmt wurde und die herangezogen wurde, weil die lokale Testung dem Test-Prozedere in der Real-World-Kohorte entspricht. Der zVT-Arm wurde durch 146 Patienten einer Real-World-Kohorte abgebildet (Tabelle 4-89).

Studiendauer

Die Studie CA209-142 wurde am 12.03.2014 gestartet und läuft zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch, wobei sich mit 104 Patienten (87,4 %) ein Großteil der Patienten der Kohorte 2 bereits im Follow-up befindet und nicht mehr aktiv mit der Studienmedikation behandelt wird. Die mediane Behandlungsdauer lag zum Zeitpunkt des letzten und somit für dieses Dossier relevanten Datenschnitts (Oktober 2020, Datenschnitt für die Zulassung) bei 24,90 Monaten, die mediane Beobachtungszeit bei 49,74 Monaten (Tabelle 4-90).

Die aus der Flatiron Health-Datenbank retrospektiv extrahierten Daten beziehen sich auf Patienten, bei denen zwischen dem 1.1.2013 und dem 31.1.2021 ein mKRK diagnostiziert wurde. Der entsprechende Datenschnitt, der für dieses Dossier herangezogen wurde, erfolgte im Januar 2021. Zu diesem Zeitpunkt lag die mediane Behandlungsdauer der relevanten Patientenpopulation bei 5,55 Monaten, die mediane Beobachtungsdauer bei 8,28 Monaten (Tabelle 4-90).

Patientenrelevante Endpunke

Für den in der Studie CA209-6EP durchgeführten indirekten Vergleich wurden ausschließlich Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) herangezogen, da nur für diesen Endpunkt die Datenlage in der Flatiron Health-Datenbank ausreichend war. Zur Einordnung der Verträglichkeitsdaten für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde in diesem Nutzendossier ergänzend ein deskriptiver Vergleich gegenüber Verträglichkeitsdaten aus klinischen Studien der häufigsten zVT-Komponenten der Flatiron-Real-World-Kohorte dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.8.4.2). Geeignete Daten zur Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen für den Vergleichsarm nicht vor.

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-88 beschrieben. Die beiden herangezogenen Kohorten ähneln sich dabei hinreichend. So liegt das mittlere Alter in der CA209-142-Kohorte bei 56,6 Jahren, in der Vergleichskohorte bei 61,8 Jahren. Auch Indikatoren wie der ECOG-Performance-Status und der Mutationsstatus in Bezug auf BRAF und KRAS sind ähnlich verteilt. Eine hinreichende Vergleichbarkeit ist daher gegeben. Zudem wurde eine mögliche Unsicherheit bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen durch statistische Methoden wie IPTW und Propensity-Score-Matching bei der Berechnung des indirekten Vergleichs minimiert.

Übertragbarkeit der Studie CA209-6EP auf den deutschen Versorgungskontext

Die in der Studie CA209-6EP herangezogenen Daten beruhen auf zwei Kohorten. Für die Kohorte 2 der Studie CA209-142 wurde bereits in Abschnitt 4.3.2.3.1.6 die Übertragbarkeit auf

den deutschen Versorgungskontext dargestellt. Für die Flatiron Health-Real-World-Kohorte ist ebenfalls von einer hinreichenden Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Dies ergibt sich aus der Datenerhebung in onkologischen Behandlungszentren in den USA, die einen vergleichbaren medizinischen Behandlungsstandard aufweisen wie in Deutschland. Dies ist zum Beispiel anhand der Ähnlichkeit der amerikanischen NCCN- und der deutschen S3-Leitlinie zu erkennen [23-25]. Zum anderen entsprechen sowohl die dokumentierten Vor- als auch die Folgetherapien den Empfehlungen der S3-Leitlinie (siehe Tabelle 4-91).

Es gibt somit keine Hinweise darauf, dass die Ergebnisse der Studie CA209-6EP in ihrer Gesamtheit nicht übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext sein könnten.

4.3.2.3.3.8.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene für indirekte Vergleiche auf Basis weiterer Untersuchungen

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchung 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 4-93: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen 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			
CA209-6EP	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CA209-6EP handelt es sich um eine nicht-randomisierte Kohortenstudie, für die sowohl Daten aus der Studie CA209-142 als auch aus der Flatiron Health-Datenbank herangezogen wurden. Aufgrund des Studiendesigns ohne Randomisierung ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch einzustufen, obwohl die Unsicherheiten mittels statistischer Methoden wie IPTW und Propensity-Score-Matching möglichst minimiert wurden.

4.3.2.3.3.8.4 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen auf Basis weiterer Untersuchungen

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

Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für indirekte Vergleiche auf Basis weiterer Untersuchungen (CA209-6EP)

Studie	**Mortalität – Gesamtüberleben (OS)**	**Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS**	**Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30**	**Verträglichkeit[a]**
Einzelstudien					
CA209-142 (Kohorte 2)	ja	ja	ja	ja	ja
Indirekter Vergleich					
CA209-6EP	ja	nein	nein	nein	nein[b]

a: Dargestellt als UE-Hauptkategorien (jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad ≥ 3, schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE und UE von speziellem Interesse (UESI))

b: In Abschnitt 4.3.2.3.3.8.4.2 wird zusätzlich eine deskriptive Gegenüberstellung von Verträglichkeitsdaten dargestellt.

4.3.2.3.3.8.4.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben

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 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden (CA209-6EP)

Anzahl Studien	Studie	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	Patientenindividuelle Therapie (zVT)
Einzelstudien			
1	CA209-142 (Kohorte 2)	●	-
Indirekter Vergleich			
1	CA209-6EP	●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend. In diesem Abschnitt werden Daten zur Gesamtmortalität aus dem indirekten Vergleich einer nicht-randomisierten Kohortenstudie ohne Brückenkomparator miteinander verglichen, eine Netzwerkstruktur besteht nicht.

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von Mortalität – indirekter Vergleich (CA209-6EP)

Studie	Operationalisierung
Einzelstudien	
CA209-142 Kohorte 2	Mortalität im Sinne von **Gesamtüberleben (OS)** ist definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Todesdatum. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass sie noch am Leben waren. Das OS wurde kontinuierlich während der Behandlung mit der Studienmedikation und nach Beendigung der Behandlung (alle drei Monate entweder persönlich oder per Telefon) überwacht.
Indirekter Vergleich	
CA209-6EP	In der Studie CA209-6EP wurden die beiden folgenden Definitionen für das Gesamtüberleben verwendet: CA209-142-Kohorte: Siehe Angaben zur Einzelstudie Flatiron Health-Real-World-Kohorte: Das **Gesamtüberleben (OS)** ist in der Flatiron Health-Real-World-Kohorte definiert als die Zeit vom Indexdatum bis zum Datum des Todes aus jeglichem Grund. Das Indexdatum ist dabei der Zeitpunkt, an dem nach Erhalt von ≥ 1 Vortherapien gemäß Einschlusskriterien die Gabe der nächsten Therapie initiiert wurde. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht verstorben waren und Patienten, die für die Nachverfolgung verloren gegangen sind, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass sie noch am Leben waren. Patienten, die mit einer immunonkologischen Therapie oder einem experimentellen Wirkstoff im Rahmen einer klinischen Studie behandelt wurden, wurden am Datum zensiert, an dem der entsprechende Wirkstoff verabreicht wurde.

Das Todesdatum wird innerhalb der Flatiron Health-Datenbank mit einer monatlichen Granularität erhoben.

Folgende Auswertungen werden durchgeführt:

- Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die ein Ereignis aufweisen oder zensiert wurden.
- Das Gesamtüberleben wird in jeder Kohorte durch die Kaplan-Meier-Methode bestimmt (medianes Gesamtüberleben und das korrespondierende 95 %-Konfidenzintervall, Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten und Kaplan-Meier-Plots). Das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall wird auf Grundlage der Greenwood-Formel für Varianz-Ableitung und log-log-Transformationen für die Überlebenden-Funktion berechnet.
- Ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem Behandlungsindikator (CA209-142-Kohorte: ja vs. nein) als unabhängige Variable und u. U. je nach Analysemethode weiteren Kovariaten wird angewendet und das Hazard Ratio, das 95 %-Konfidenzintervall und der p-Wert berichtet. Eine Kovarianz-Matrix wird gemäß Lin und Wei (1989) für die Propensity-Score-Modelle angewendet.

Die **Hauptanalyse** bezieht sich auf alle Patienten, die durch die beiden Kohorten in den indirekten Vergleich eingebracht wurden, d. h. 119 Patienten aus der CA209-142-Kohorte und 146 Patienten aus der Flatiron Health-Real-World-Kohorte. Die Kohorten wurden mittels IPTW adjustiert, um die fehlende Randomisierung auszugleichen. Unausgeglichene Confounder wurden in ein Outcome-Model inkludiert, um vergleichen¬de Effizienzanalysen durchzuführen.

Zusätzlich wurden folgende **Sensitivitätsanalysen** durchgeführt:

- ein nicht-adjustierter Vergleich in Form eines univariaten Regressionsmodells (naiver Vergleich)
- ein multivariates Regressionsmodell mit den identifizierten Confoundern als Kovariaten
- Propensity-Score-Matching
- IPTW-Modell auf Basis einer Complete Cases-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten in beiden Behandlungsarmen mit vollständigen Angaben zu den Confoundern
- IPTW-Modell mit abweichender Zensierungsregel: Es wurde darauf verzichtet, Patienten aus der Flatiron Health-Kohorte, die nach dem Indexdatum eine immunonkologische Behandlung erhielten, zu zensieren.
- nicht-adjustierter Vergleich in Form eines univariaten Regressionsmodells (naiver Vergleich) mit abweichender Zensierungsregel (s. oben)
- Propensity-Score-Matching mit abweichender Zensierungsregel (s. oben)

Für IPTW und Propensity-Score-Matching wurden Analysen zur Qualität der Methoden durchgeführt.

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 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – Indirekte Vergleiche (CA209-6EP)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Einzelstudien						
CA209-142 Kohorte 2	-	nein	-	ja	ja	-
Indirekter Vergleich						
CA209-6EP	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei CA209-142 handelt es sich um eine offene, einarmige Kohortenstudie mit einer für das vorliegende Dossier relevanten Kohorte (Kohorte 2). Eine Abschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist somit nicht möglich (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2). Auf Endpunktebene ist keine Verzerrung anzunehmen, da es sich beim OS um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt.

Die gleichen Überlegungen gelten für die aus der Flatiron Health-Datenbank extrahierten Daten, bei denen es sich um Real-World-Evidenz ohne Vergleichsarm handelt.

Der indirekte Vergleich in der Studie CA209-6EP ist aufgrund des Studiendesigns per se als hoch verzerrt einzustufen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben trifft dies auch zu. Dieser wird zwar objektiv erhoben, die Kombination unterschiedlicher Datenquellen erzeugt aber eine mögliche Verzerrung, die trotz bestmöglicher Minimierung durch statistische Methoden nicht vollständig auszuschließen ist.

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

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Einzelstudie CA209-142 finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Ergebnisse der Einzelstudien für den indirekten Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP)

	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
N	119	146
Gesamtüberleben		
Patientenstatus (%)		
Verstorben	29,4	39,0
Zensiert	70,6	61,0
Gesamtüberleben (Monate)		
Median[a] [95 %-KI]	NR [NR; NR]	20,0 [13,3; 37,5]
Überlebensraten[b] [95 %-KI]		
3 Monate	95,0 [89,1; 97,7]	93,6 [88,1; 96,6]
6 Monate	89,9 [82,9; 94,1]	81,0 [73,1; 86,7]
9 Monate	87,4 [80,0; 92,2]	70,8 [61,5; 78,2]
12 Monate	84,9 [77,1; 90,2]	63,7 [53,7; 72,1]
18 Monate	77,3 [68,7; 83,8]	51,5 [40,3; 61,6]
24 Monate	74,8 [66,0; 81,6]	45,6 [33,9; 56,5]
30 Monate	74,8 [66,0; 81,6]	43,3 [31,5; 54,5]
36 Monate	71,4 [62,3; 78,6]	43,3 [31,5; 54,5]
42 Monate	70,5 [61,4; 77,9]	29,3 [16,5; 43,4]
48 Monate	70,5 [61,4; 77,9]	29,3 [16,5; 43,4]
52 Monate	70,5 [61,4; 77,9]	29,3 [16,5; 43,4]

a: Mediane Zeit bis zum Ereignis wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzern bestimmt
b: Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern
KI: Konfidenzintervall

Es zeigt sich bei Betrachtung der einzelnen Kohorten ein Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der zVT. So betrug die Überlebensrate nach 52 Monaten für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab 70,5 %, für die zVT hingegen nur 29,3 % (Tabelle 4-98).

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 Meta-Analysen 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.

Tabelle 4-99: Status der zensierten Patienten – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP)

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Status der zensierten Patienten vor Adjustierung		
N	119	146
Todesfälle (n (%))	35 (29,4)	57 (39,0)
Anzahl zensierter Patienten[a] (n (%))	84 (70,6)	89 (61,0)
Status der zensierten Patienten (n (%))		
Noch in Behandlung	15 (12,6)	29 (19,9)
Ohne Behandlung	0 (0,0)	14 (9,6)
Im Follow-Up	60 (50,4)	0
Studie abgebrochen	9 (7,6)	0
Start einer IO-Therapie	0	44 (30,1)
Start einer klinischen Studie	0	2 (1,4)

a: Gründe für eine Zensierung gemäß Flatiron: Lebend am letzten bekannten Datum, Start einer immunoonkologischen Therapie, Therapie in einer klinischen Studie
IO: Immunonkologie

Bei den Patienten, die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt wurden, kam es zu 35 Todesfällen (29,4 % der Population). Im Vergleichsarm, d. h. bei den mit der zVT behandelten Patienten, wurden 57 Todesfälle (39,0 %) beobachtet. Die Anzahl der zensierten Patienten war in beiden Kohorten ähnlich (70,6 vs. 61,0 %).

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) mittels IPTW – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP)

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
N	119	146
Gesamtüberleben (IPTW)		
Patientenstatus[a] (%)		
Verstorben	32,6	37,4
Zensiert	67,4	62,6
Gesamtüberleben (Monate)		
Median[b] [95 %-KI]	NR [NR; NR]	20,0 [7,5; 32,6]

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Überlebensraten[c] [95 %-KI]		
3 Monate	96,4 [92,9; 100,0]	95,6 [92,5; 98,8]
6 Monate	91,7 [86,7; 97,0]	84,0 [78,1; 90,3]
9 Monate	87,9 [82,1; 94,0]	70,9 [62,7; 80,3]
12 Monate	81,9 [75,3; 89,0]	64,4 [55,2; 75,2]
18 Monate	75,8 [68,6; 83,8]	50,2 [39,6; 63,6]
24 Monate	74,3 [66,9; 82,5]	44,1 [33,1; 58,7]
30 Monate	74,3 [66,9; 82,5]	41,5 [30,4; 56,5]
36 Monate	67,4 [59,6; 76,3]	41,5 [30,4; 56,5]
42 Monate	66,5 [58,6; 75,5]	29,7 [18,7; 47,0]
48 Monate	66,5 [58,6; 75,5]	29,7 [18,7; 47,0]
52 Monate	66,5 [58,6; 75,5]	29,7 [18,7; 47,0]

a: Die dargestellten Ereignisse (Todesfälle, zensierte Patienten) beziehen sich auf die gewichteten Populationen und werden als Prozentsätze angegebenen.

b: Mediane Zeit bis zum Ereignis wurde mittels adjustierten Kaplan-Meier-Schätzern mit getrimmten, stabilisierten IPTW bestimmt

c: Basierend auf adjustierten Kaplan-Meier-Schätzern

IPTW: *Inverse probability of treatment weighting*; KI: Konfidenzintervall

Als Hauptanalyse wurde bei der Berechnung des Gesamtüberlebens die IPTW-Methode, d. h. eine inverse Wahrscheinlichkeits-Gewichtung, angewendet, um Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen in den Patientencharakteristika auszugleichen. Sie wurde als robustete statistische Methode für die gegebene Situation eingeschätzt. Die IPTW-Methode ist bei geringen Patientenzahlen gut geeignet, da alle Patienten berücksichtigt werden können (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Im Anhang 4-G sind die Analysen zu Balance der Kohorten nach der Gewichtung dargestellt.

Als eine Sensitivitätsanalyse wurde ein naiver Vergleich ohne Adjustierung berechnet, sowie das IPTW-Modell und der naive Vergleich ohne Zensierung zum Start von immunonkologischen Folgetherapien in der Flatiron Health-Real-World-Kohorte, die Ergebnisse sind hier neben den Ergebnissen der Hauptanalyse (IPTW) dargestellt. Folgende methodische Ansätze zur Berechnung des Gesamtüberlebens in Form von Sensitivitätsanalysen sind zusätzlich in Anhang 4-G dargestellt:

- Multivariates Regressionsmodell mit den identifizierten Confoundern als Kovariaten
- Propensity-Score-Matching-Modell
- IPTW-Modell auf Basis einer Complete Cases-Population
- Propensity-Score-Matching mit abweichender Zensierungsregel (s. oben)

Nach der Gewichtung mit IPTW blieben sechs Variablen unbalanciert zwischen den zwei Populationen. Die Adjustierung mit diesen Variablen im späteren Cox-Modell ist daher sinnvoll und nötig, um eine mögliche Verzerrung zu reduzieren. Auf Abbildung 4-56 ist zu erkennen, dass sich die Balance aller Variablen nach der Gewichtung verbessert hat. Die zwei Variablen

mit den größten Ungleichheiten sind Art der Vortherapien und Anzahl der Vortherapien – die Patienten aus der CA209-142-Kohorte sind stärker vorbehandelt als die Patienten aus der Flatiron Health-Real-World-Kohorte (siehe Tabelle 4-91 und Tabelle 4-172). Tabelle 4-172 zeigt zudem, wie sich die Merkmale der Patientenpopulation durch die Gewichtung ändern, sie stimmen weiterhin mit der Zielpopulation überein. Die Propensity-Score-Verteilungen zwischen den zwei Populationen unterscheiden sich stark (siehe Abbildung 4-57) und rechtfertigen ebenfalls die Verwendung der IPTW-Methode zur Reduktion dieser Ungleichheiten.

Mittels IPTW-Methode ergab sich für die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelten Patienten (gewichtete Population) ein Anteil der Verstorbenen von 32,6 %; das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht. Die Überlebensrate betrug nach 52 Monaten 66,5 %. Im Vergleich dazu verstarben 37,4 % der Patienten, die mit der zVT behandelt wurden. Das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten betrug 20,0 Monate [95 %-KI: 7,5; 32,6] und die Überlebensrate nach 52 Monaten war mit 29,7 % deutlich niedriger als bei der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Tabelle 4-100).

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CA209-6EP)

CA209-142-Kohorte		**Flatiron Health-Real-World-Kohorte**		**Indirekter Vergleich CA209-6EP**	
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab		**PiT**		**Nivolumab + Ipilimumab vs. PiT**	
N	**Patientenstatus (%)** **Verstorben** **Zensiert**	**N**	**Patientenstatus (%)** **Verstorben** **Zensiert**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesamtüberleben (IPTW)[a] - Hauptanalyse					
119	32,6 67,4	146	37,4 62,6	0,36 [0,17; 0,80]	0,0120
Gesamtüberleben (IPTW, keine Zensierung zum Start der IO-Therapie)[a] - Sensitivitätsanalyse					
119	32,6 67,4	146	51,7 48,3	0,35 [0,17; 0,74]	0,0058
Gesamtüberleben (naiver Vergleich)[b]					
119	29,4 70,6	146	39,0 61,0	0,34 [0,22; 0,54]	< 0,0001
Gesamtüberleben (naiver Vergleich, keine Zensierung zum Start der IO-Therapie)[b] - Sensitivitätsanalyse					
119	29,4 70,6	146	54,8 45,2	0,29 [0,20; 0,44]	< 0,0001

a: Hazard Ratio, Konfidenzintervall, p-Wert basieren auf einem Cox-Modell unter Nutzung von getrimmten, stabilisierten IPTWs am Minimum der maximalen Gewichtung und am Maximum der minimalen Gewichtung sowie einer Adjustierung für unausgeglichende Kovariaten

b: Hazard Ratio, Konfidenzintervall, p-Wert basieren auf einer univariaten Cox-Regression

HR: Hazard Ration; IO: immunonkologisch; IPTW: *Inverse probability of treatment weighting*; KI: Konfidenzintervall

Der Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben gemäß IPTW ist in Abbildung 4-44 dargestellt. Der Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben berechnet durch einen naiven Vergleich ohne Confounder-Adjustierung findet sich in Abbildung 4-45.

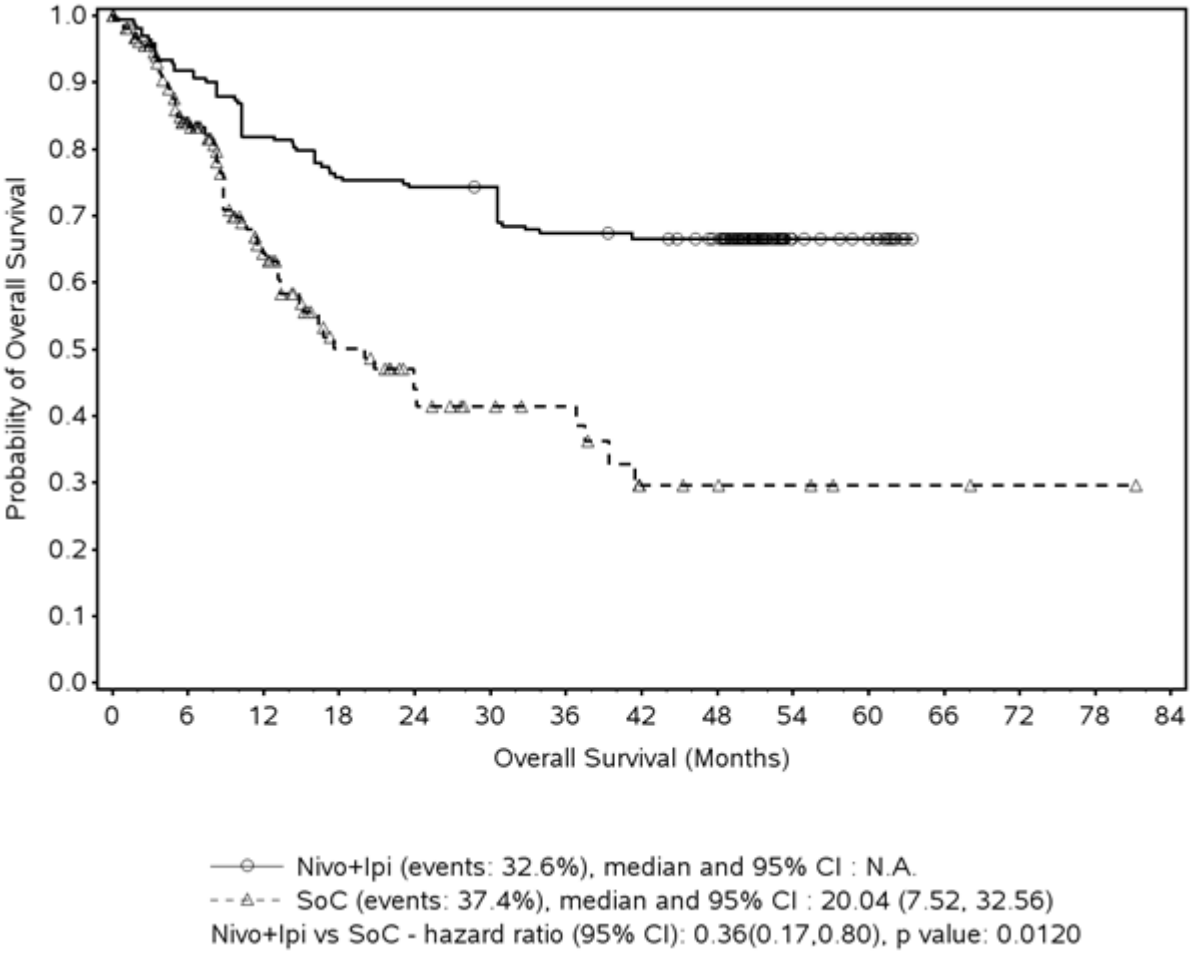


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (IPTW) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

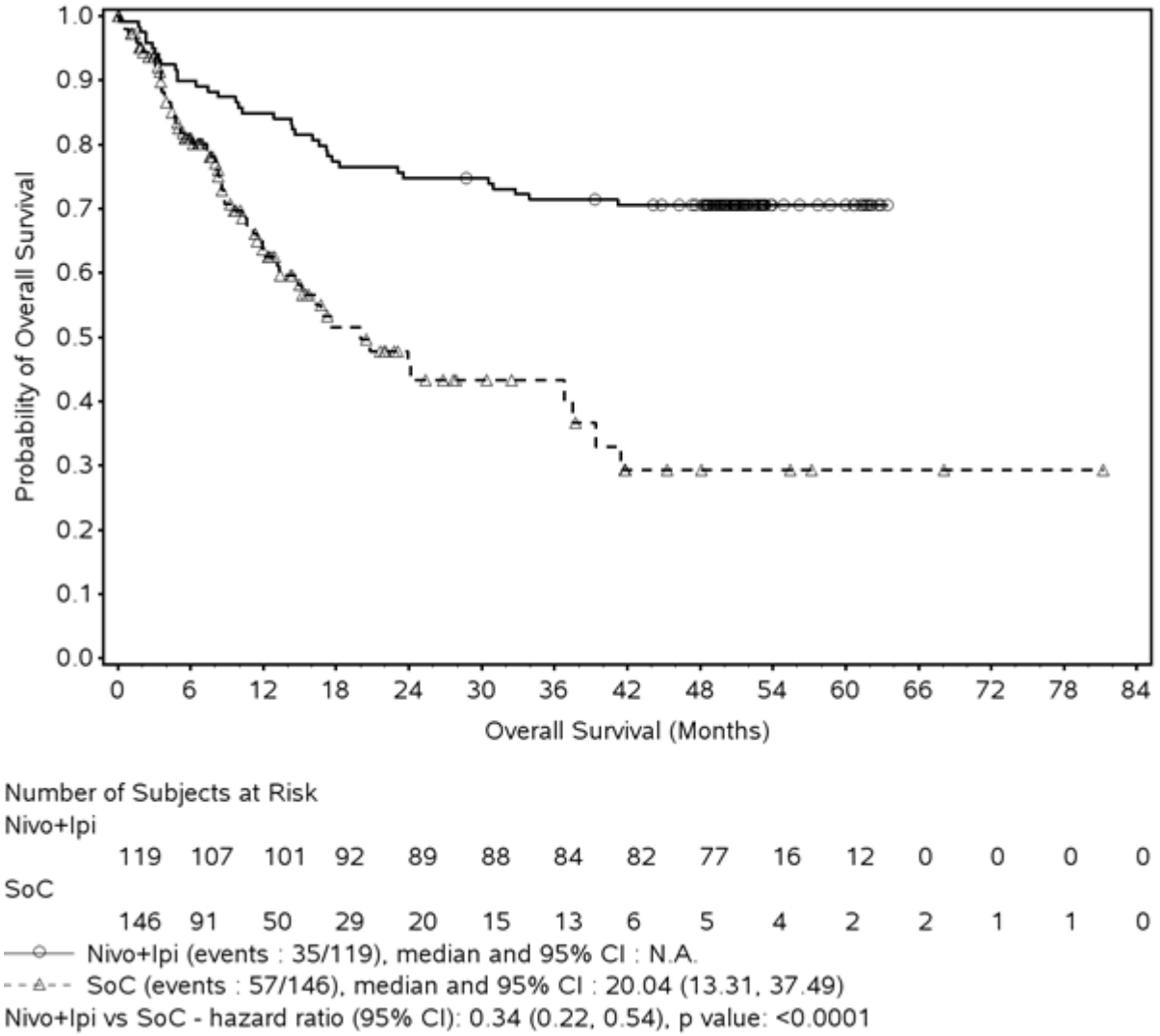


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (naiver Vergleich) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

Für das Gesamtüberleben wurden zudem Sensitivitätsanalysen durchgeführt, indem beide Berechnungen des Gesamtüberlebens, also via IPTW und naiv, ohne die Zensierung von Patienten, die im Laufe der Studie mit immunonkologischen (IO-) Therapien behandelt wurden, erneut durchgeführt wurden. Diese Patienten wurden zunächst zensiert, da diese IO-Therapien in Deutschland aktuell nicht zugelassen sind. Allerdings werden in klinischen Studien (wie CA209-142) auch alle Folgetherapien, darunter auch IO-Therapien, berücksichtigt, so dass diese Zensierungsregel als zusätzliche Sensitivitätsanalyse nicht mehr angewendet wird. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Plots sind in Abbildung 4-46 und Abbildung 4-47 abgebildet.

Es ergaben sich keine signifikanten Änderungen gegenüber den Analysen mit Zensierung bei Folgetherapie mit Immunonkologika, was für die Robustheit der gewählten Methodik spricht. Das mediane Gesamtüberleben wurde in den Sensitivitätsanalysen für Nivolumab in

Kombination mit Ipilimumab nicht erreicht. Für die zVT-Population erhöhte sich das mediane Gesamtüberleben leicht.

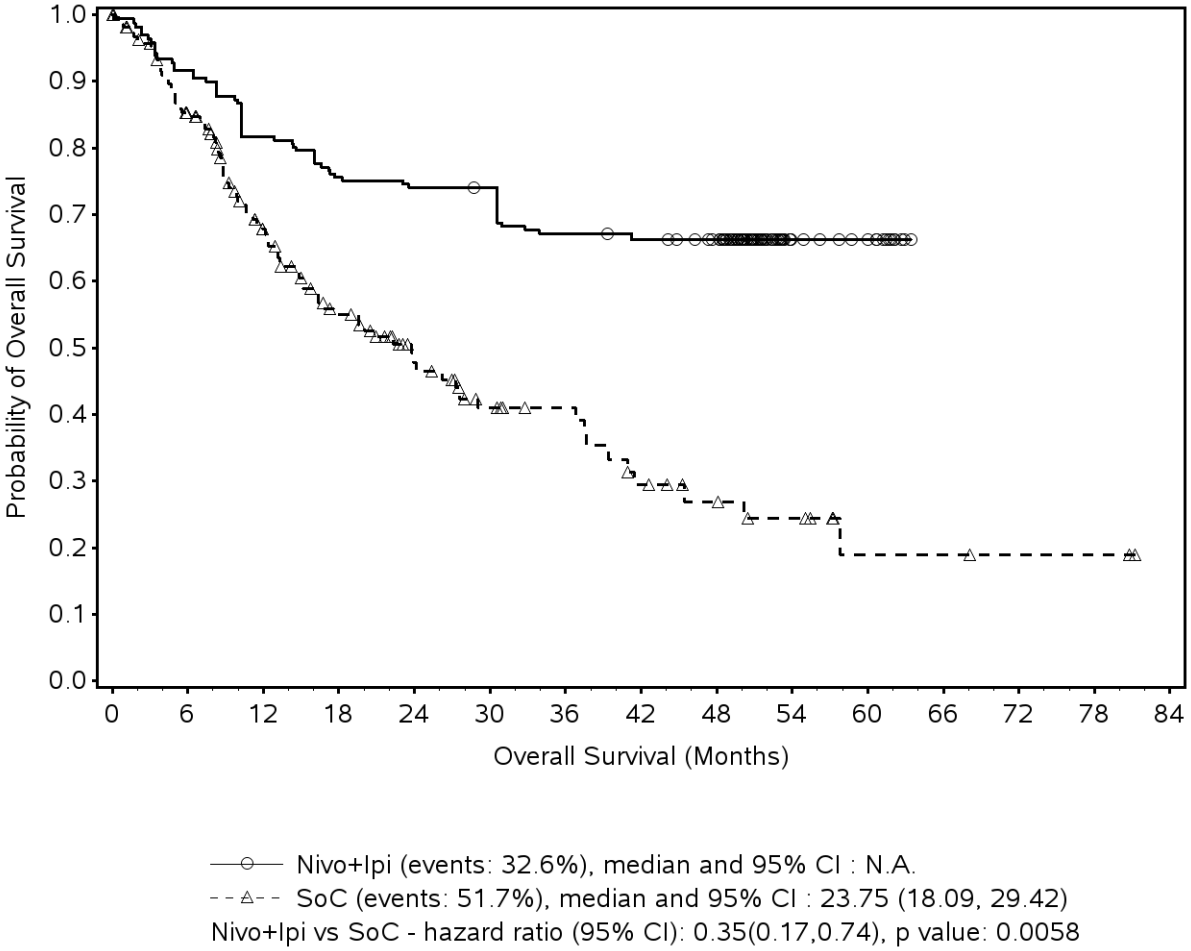


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (IPTW) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP – Sensitivitätsanalyse: Keine Zensierung zum Start der IO-Therapie. IO: Immunonkologische Therapie

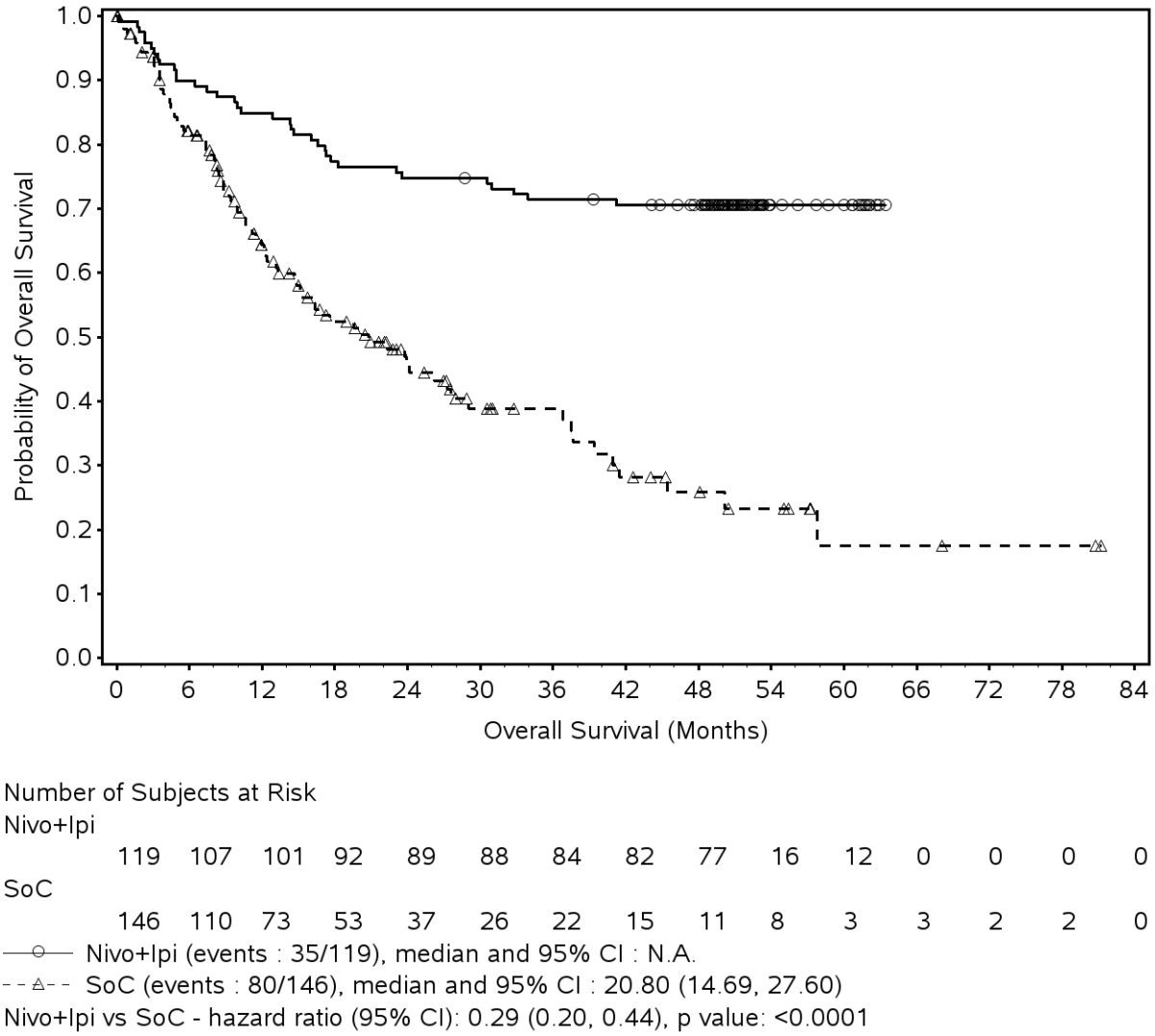


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (naiver Vergleich) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP – Sensitivitätsanalyse: Keine Zensierung zum Start der IO-Therapie. IO: Immunonkologische Therapie

Der in der Studie CA209-6EP durchgeführte indirekte Vergleich zeigt, dass das Gesamtüberleben (OS) unter Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie signifikant verlängert wird (HR = 0,36 (95 %-KI: [0,17; 0,80], p = 0,0120)); das Sterberisiko nimmt also unter Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur individuellen Standardtherapie um 64 % ab. Diese Werte wurden mittels einer IPTW berechnet, die zur Minimierung einer möglichen Verzerrung durch die Nicht-Randomisierung angewendet wurde, und als robust eingestuft, wie die ergänzend durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten. So ergibt sich für das Gesamtüberleben mittels IPTW und ohne Zensierung von Patienten bei Start einer IO-Therapie ein vergleichbares Ergebnis (HR = 0,35 (95 %-KI: [0,17; 0,74], p = 0,0058)).

Ohne Confounder-Adjustierung, also unter Verwendung eines naiven indirekten Vergleichs gegenüber der zVT, wird eine Reduzierung des Sterberisikos um 66 % erzielt. Auch hier sind die Ergebnisse statistisch signifikant (HR = 0,34 (95 %-KI: [0,22; 0,54], p < 0,0001)) (siehe Tabelle 4-101). Gleiches gilt für den naiven Vergleich ohne Zensierung von Patienten bei Start einer IO-Therapie (HR = 0,29 (95 %-KI: [0,20; 0,44], p < 0,0001)). Bei allen diesen Analysen zeigen sich robuste dramatische Effekte zugunsten von Nivolumab+Ipilimumab.

In Abbildung 4-48 ist der Forest-Plot für das Gesamtüberleben mittels aller in der Studie CA209-6EP verwendeten statistischen Modelle dargestellt.

		Nivo + Ipi	Nivo + Ipi	zVT	zVT		
Methode	**N**	**n (N)[d]**	**Median OS (95 % KI)**	**n (N)[d]**	**Median OS (95 % KI)**	**HR**	**95 % KI**
IPTW		32,57 %	NA	37,38 %	20,04 [7,52; 32,56]	0,36	[0,17; 0,80]
Naiver Vergleich [a]	265	35 (119)	NA	57 (146)	20,04 [13,31; 37,49]	0,34	[0,22; 0,54]
IPTW - abweichende Zensierung[b]		32,57 %	NA	51,67 %	23,75 [18,09; 29,42]	0,35	[0,17; 0,74]
Naiver Vergleich - abweichende Zensierung[b]	265	35 (119)	NA	80 (146)	20,80 [14,69; 27,60]	0,29	[0,20; 0,44]
Multivariates Regressionsmodell [c]	265	35 (119)	NA	57 (146)	24,11 [0,00; 57,77]	0,45	[0,22; 0,95]
Propensity-Score-Matching	58	9 (29)	NA	6 (29)	23,89 [6,77; 41,00]	0,67	[0,21; 2,18]
Propensity-Score-Matching - abweichende Zensierung[b]	58	9 (29)	NA	11 (29)	37,62 [12,37; 62,87]	0,51	[0,20; 1,30]
IPTW - Complete Cases		34,05 %	NA	32,54 %	36,80 [7,89; 65,70]	0,46	[0,21; 0,99]

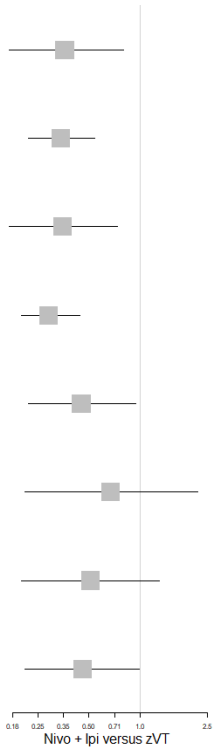


Abbildung 4-48: Forest-Plot des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben (OS) im indirekten Vergleich CA209-6EP a: Nicht-adjustierter Vergleich in Form eines univariaten Regressionsmodells; b: Abweichende Zensierungsregel bedeutet, dass auf die Zensierung von Patienten aus der Flatiron Health-Kohorte, die nach dem Indexdatum eine IO-Therapie erhielten, verzichtet wurde; c: Multivariates Regressionsmodell mit den identifizierten Confoundern als Kovariaten; d: Bzw. %-Angaben bei den IPTW-Analysen. IO-Therapie: Immunonkologische Therapie; IPTW: *Inverse probability of treatment weighting*.

Die verschiedenen weiteren Sensitivitäsanalysen für den indirekten Vergleich (für mehr Details siehe Anhang 4-G) zeigen konsistent den positiven Behandlungseffekt von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie als zVT bei Erwachsenen mit MSI-H oder dMMR mKRK, der unabhängig von dem jeweils verwendeten Modell besteht. Die Effekte liegen beim naiven Vergleich im Bereich des dramatischen Effekts und lassen sich somit nicht alleine durch Verzerrung aufgrund von Imbalancen bei Confoundern erklären. Die adjustierten Ergebnisse bestätigen das. Es zeigen sich in allen adjustierten Analysen robuste Effekte zugunsten von Nivolumab+Ipilimumab.

Die Konfidenzintervalle sind im Falle des Propensity-Score-Matchings (HR = 0,67 [0,21; 2,18]) und der entsprechenden Analyse mit keiner Zensierung bei Start einer immunonkologischen Folgetherapie (HR = 0,51 [0,20; 1,30]) aufgrund der durch das 1:1 Matching resultierenden sehr kleinen Patientenzahlen jedoch sehr breit. Dies gilt für das IPTW und das multivariate Cox-Modell nicht, da hier alle Patienten in die Analyse eingehen. Alle Ergebnisse sind hier statistisch signifikant.

Zum Propensity-Score-Matching wurden auch die Balance der Confounder sowie die Überlappung der Propensity-Scores analysiert, um die Qualität der Ergebnisse einzuschätzen. Während vor dem Matching manche Kovariaten sehr ungleich in den beiden Armen verteilt sind, ist die Ungleichheit nach dem Matching stark verbessert (Tabelle 4-175 und Abbildung 4-61). Außer bei drei Confoundern wird eine standardisierte Mittelwertsdifferenz von < 0,2 erreicht. Diese Variablen (Abstammung, KRAS-Mutationsstatus und BRAF-Mutationsstatus) wurden wie geplant im Cox-Regressionsmodell als Kovariaten verwendet. Abbildung 4-62 zeigt die sehr große Übereinstimmung in der Verteilung der Propensity-Scores in den beiden Gruppen. Es ist somit davon auszugehen, dass die Patientengruppen gut vergleichbar sind.

Die letzte Sensitivitätsanalyse bezieht sich auf *Complete Cases*, also Patienten ohne fehlenden Wert bei den Confoundern. Das IPTW-Modell wurde auf diese Population angewendet. Auch hier zeigt sich ein großer Effekt von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zVT (HR = 0,46 [0,21; 0,99]). Die Population der *Complete Cases*-Patienten unterscheidet sich nur wenig von der Gesamtpopulation, so dass diese Analyse einen weiteren Hinweis zur Robustheit der Daten und der durchgeführten Analysen erbringt.

Obwohl die Flatiron Health-Daten in den USA erhoben wurden, ist aufgrund der ähnlichen Behandlungsstandards von einer grundsätzlichen Übertragbarkeit der OS-Daten auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Zudem wurden explizit Datensätze herangezogen, die der durch den G-BA vorgegebenen zVT entsprachen.

In seiner Gesamtheit kann der indirekte Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) also eindeutig signifikante Vorteile hohen Ausmaßes für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet gegenüber der zVT, einer patienten-indivduellen Therapie, zeigen. Diese Effekte sind aufgrund der methodischen Robustheit des indirekten Vergleichs sowie dessen Eignung für den deutschen Versorgungskontext für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

4.3.2.3.3.8.4.2 Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

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.**

Für den Endpunkt Verträglichkeit konnte kein zum Gesamtüberleben analoger indirekter Vergleich berechnet werden, da die Sicherheitsdaten in der Flatiron Health-Datenbank nicht so systematisch wie in einer klinischen Studie erhoben werden und damit für einen indirekten Vergleich nicht geeignet sind.

Um dennoch einen umfassenden Überblick über die Verträglichkeit der zVT zu erhalten, wurde auf frei verfügbare Studiendaten zurückgegriffen. Dafür wurden zunächst die gemäß Flatiron Health-Real-World-Kohorte vier häufigsten Therapien (FOLFIRI + Bevacizumab, FOLFIRI, FOLFOX + Bevacizumab, FOLFIRI + Cetuximab) mit einem Gesamtanteil von 39,7 % als relevante Bezugskomparatoren definiert (siehe Tabelle 4-91), um eine Abschätzung der Schadensaspekte zum indirekten Vergleich in der Studie CA209-6EP zu ermöglichen.

Für die entsprechenden Therapien wurde anschließend durch eine gezielte bibliographische Recherche sowie eine Suche in Studienregistern und auf der G-BA-Website nach Angaben aus Studien zur Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse (UE) gesucht. Bei der Suche wurden generell Treffer im Anwendungsgebiet mKRK eingeschlossen.

Von einer spezifischen Differenzierung zwischen MSI-H und Nicht-MSI-H wurde abgesehen, da zu erwarten war, dass keine entsprechenden Daten vorliegen. Dies ist vertretbar, da bei den Therapien der zVT in Bezug auf die Verträglichkeit zwischen Patienten mit oder ohne MSI-H bzw. dMMR keine Unterschiede zu erwarten waren.

Aus den relevanten Treffern wurden Angaben zur Verträglichkeit extrahiert und in diesem Abschnitt deskriptiv gegenüber den Verträglichkeitsdaten der Studie CA209-142 dargestellt und beschrieben.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie + Bevacizumab	FOLFIRI	FOLFOX + Bevacizumab	FOLFIRI + Cetuximab
1	CA209-142	●	-	-	-	-
1	ML18147 [26]	-	●	-	-	-
1	RAISE [27]	-	-	●	-	-
1	ECOG E3200 [28]	-	-	-	●	-
1	CRYSTAL [29]	-	-	-	-	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend. In diesem Abschnitt werden Daten zur Verträglichkeit aus einzelnen Studienarmen verschiedenener Studien deskriptiv miteinander verglichen, eine Netzwerkstruktur besteht nicht.

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CA209-142 Kohorte 2	Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von Unerwünschten Ereignisse (UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten (*Treatment-Emergent Adverse Events*). Für die Patienten wurde generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt. Es werden folgende UE-Kategorien dargestellt: • Patienten mit jeglichen UE • Patienten mit schweren UE (Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE) • Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE) Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis o zum Tod führte, o lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können), o eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert), o in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte,

	○ eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war oder ○ ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). Potenzielle vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via der Studienmedikation war ebenfalls ein SUE. Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen. • Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten Der Schweregrad der UE wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), Version 4.0, des *National Cancer Institute* (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 20.0. Die **Hauptanalyse** im vorliegenden Dossier bezieht sich – übereinstimmend mit der Zulassung – auf die *All Combination Treated Subjects*-Population (**Gesamtpopulation:** 119 Patienten, *MSI-High-Status lokal bestimmt*).
ML18147	UE und SUE wurden kontinuierlich erhoben. UESI im Zusammenhang mit Bevacizumab wurden bis zur Rückkehr zum Baseline-Status, einer Stabilisierung oder dem Tod des Patienten erhoben.UE wurden zum ersten Behandlungszyhlus, vor jederem weiteren Zyklus und am Ende der Behandlung gemäß der *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (Version 3.0) bewertet.
RAISE	Alle UE, die während der Behandlungsphase und 30 Tage nach der letzten reellen Dosis (> 0 mg) auftraten oder sich verschlechterten, sowie im Zusammenhang stehende SUE, die nach den 30 Tagen des Follow-Up auftraten, wurden in diese Analyse aufgenommen. Die Dokumentation erfolgte nach MedDRA SOC und PT und der Schweregrad wurde gemäß CTCAE Version 4.0 bewertet. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen wird die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses zusätzlich zu den naiven Proportionen verglichen. Folgende Ereignisse werden betrachtet: • Patienten mit UE • Patienten mit SUE • Patienten mit schweren UE (Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE) • Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE • Patienten mit UESI (im Studienbericht präspezifiziert: arterielle und venöse Thromboembolien, Herzinsuffizienz, Fisteln, gastrointestinale Perforation, Blutungen/Hämorrhagien, Blutungen/Hämorrhagien: gastrointestinale Blutungen, Wundheilungsstörungen, Hypertonie, Infusionsreaktion, Leberschädigung/-versagen, Proteinurie, RPLS)
ECOG E3200	Die Toxizität der UE wurde anhand der CTCAE (Version 2, http://ctep.cancer.gov) ausgewertet. Das Auftreten jeglicher Toxizitäten von Grad 3 oder 4 (mit der Ausnahme von Alopezie, Ermüdung, Anorexie sowie Übelkeit und Erbrechen, das mit Antiemetika kontrollierbar war) erforderte die Unterbrechung der Behandlung bis zur Verbesserung. Die Dosisanpassungen spezifischer Wirkstoffe erfolgte auf Basis der spezifischen UE.

CRYSTAL	UE wurden kontinuierlich erhoben, die Einteilung des Schweregrades erfolgte anhand der CTCAE (Version 2.0). Sicherheitsanalysen wurden anhand der Daten von Patienten durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. UE wurden anhand der MedDRA (Version 10.0) SOC und PT kategorisiert, zudem wurden spezielle UE-Kategorien anhand gepoolter PTs gebildet.
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; NCI: *National Cancer Institute*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; RPLS: Reversibles posterior Leukoencephalopathie-Syndrom; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von speziellem Interesse	

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 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-142 Kohorte 2	-	nein	-	ja	ja	-
ML18147 [26]	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
RAISE [27]	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
ECOG E3200 [28]	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CRYSTAL [29]	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CA209-142 handelt es sich um eine offene Kohortenstudie, bei der nur Kohorte 2 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist. Eine Abschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist aufgrund des nicht-kontrollierten Studiendesigns nicht vorgesehen.

Bei den Studien ML18147, ECOG E3200 und CRYSTAL handelt es sich um randomisierte, offene Studien, für die das Verzerrungspotential sowohl auf Endpunkt- als auch Studienebene als niedrig einzustufen ist.

RAISE ist eine doppelt verblindete RCT, für die das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig erachtet werden kann. Auf Endpunktebene stuft der pharmazeutischem Unternehmer das Verzerrungspotential als hoch ein.

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

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Indirekter Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapie	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142, Kohorte 2)***	***Chemotherapie + Bevacizumab[a] (ML18147) [26]***	***FOLFIRI[b] (RAISE)* [27]**	***FOLFOX + Bevacizumab[c] (ECOG E3200) [28]***	***FOLFIRI + Cetuximab[d] (CRYSTAL) [29]***
Unerwünschte Ereignisse[g]					
N	119	401	528	287	600
Jegliche UE (n (%))	119 (100,0)	394 (98,3)	519 (98,3)	NB (NB)	593 (98,8)[e]
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) (n (%))	80 (67,2)	255 (63,6)	329 (62,3)	NB (75,3)[f]	476 (79,3)[f]
SUE (n (%))	69 (58,0)	129 (32,2)	164 (31,1)	NB (NB)	263 (43,8)
UE, die zum Therapieabbruch führten (n (%))	24 (20,2)	63 (15,7)	70 (13,3)	NB (23,4)	NB

a: FOLFOX + Bevacizumab bzw. FOLFIRI + Bevacizumab, in Abhängigkeit von der Vortherapie
b: FOLFOX + Placebo-Arm der Studie RAISE
c: FOLFOX4 + Bevacizumab-Arm der Studie ECOG E3200
d: FOLFIRI + Cetuximab-Arm der Studie CRYSTAL
e: Ohne Berücksichtigung von SUE
f: Schwere UE ohne CTCAE Grad 5
g: Definiert als Patienten mit unerwünschten Ereignissen
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NB: Nicht berichtet; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 4-105 ist eine deskriptive Übersicht zu Verträglichkeitsdaten für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auf der einen Seite (CA209-142) und den am häufigsten angewendeten Therapien aus der Flatiron Health-Real-World-Kohorte andererseits dargestellt. Dabei wird – trotz der erheblichen Limitationen dieses Vergleichs – ersichtlich, dass die Rate an Patienten mit UE, schweren UE und UE, die zum Abbruch der Therapie führen, von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nicht maßgeblich von denen der alternativen

Behandlungsregime abweicht. SUE treten unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vermehrt auf. Für immunvermittelte UE existieren dabei etablierte Behandlungsalgorithmen. Ein Zusatznutzen für Nivolumab und Ipilimumab ist somit nicht belegt, ein größerer Schaden liegt nicht vor.

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 Meta-Analysen 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.

Für den Endpunkt Verträglichkeit war die Berechnung eines indirekten Vergleichs nicht möglich, da die entsprechenden Angaben im Rahmen der Flatiron Health-Datenbank nicht systematisch erhoben und somit auch nicht für den indirekten Vergleich geeignet waren.

Um dennoch einen umfassenden Überblick über die Verträglichkeit der zVT zu erhalten, wurde auf frei verfügbare Studiendaten zurückgegriffen. In Tabelle 4-105 sind für die gemäß Flatiron Health-Real-World-Kohorte vier häufigsten Komparatoren Angaben zur Häufigkeit der UE deskriptiv dargestellt.

Obwohl die Flatiron Health-Daten in den USA erhoben wurden, ist aufgrund der ähnlichen Behandlungsstandards von einer grundsätzlichen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Zudem wurden explizit Datensätze herangezogen, die der durch den G-BA vorgegebenen zVT entsprachen.

4.3.2.3.3.8.4.3 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus Basis weiterer Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend. In der Studie CA209-6EP sowie für den deskriptiven Vergleich der UEs wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Subgruppenanalysen für die Studie CA209-142 sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.7 dargestellt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-106: Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Offen, Kohortenstudie						
CA209-142) (Kohorte 2)	ja	ja	nein	ja [21]	ja [19, 20]	ja [22]
Indirekter Vergleich						
CA209-6EP	nein	ja	nein	nein	nein	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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.

Die für diese Nutzenbewertung dargestellte Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet beruht auf der pivotalen Studie CA209-142 und dem indirekten Vergleich aus der Studie CA209-6EP. Diese beiden Studien stellen die bestverfügbare Evidenz dar und werden daher gemäß VerfO § 5 Absatz 8 des G-BA für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bei CA209-142 handelt es sich um eine offene, multizentrische, prospektive Kohortenstudie. Relevant für die Nutzenbewertung ist dabei die Kohorte 2.

Die Studie wurde entsprechend der Vorgaben von ICH/GCP durchgeführt. Die Beurteilung der Tumorbefunde in der Studie CA209-142 zur Erhebung von Wirksamkeitsendpunkten erfolgte sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein verblindetes und unabhängiges Komitee (BICR). Ein direkter Vergleich gegenüber einem Komparator ist aufgrund des Studiendesigns nicht möglich, eine Abschätzung des Verzerrungspotentials nicht sinnhaft. Aus den Studiendokumenten gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Zu allen im SAP und Studienprotokoll *a priori* geplanten Analysen wurden im Studienbericht Ergebnisse entsprechend der Verfügbarkeit zum jeweiligen Datenschnitt präsentiert. Auch sonstige Aspekte, die die Aussagekraft der Studiendaten beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Studie CA209-142 entspricht der Evidenzstufe IV gemäß G-BA Verfahrensordnung.

Zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT wurde daher ein adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator durchgeführt. Die Studie CA209-6EP, in der der indirekte Vergleich durchgeführt wurde, basiert zum einen auf der Kohorte 2 der Studie CA209-142 und zum anderen auf einer Vergleichskohorte, deren Daten der Flatiron Health-Datenbank entnommen wurden und deren Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie der zVT gemäß G-BA entspricht. Damit entspricht die Studie CA209-6EP der Evidenzstufe III, das Verzerrungspotential auf Studienebene ist als hoch einzustufen. Die eingeschlossenen Populationen sind jedoch ausreichend gut charakterisiert. Die Studie wurde bzgl. der Studienpopulationen und der erhobenen Endpunkte als ausreichend ähnlich beurteilt, so dass vergleichende Aussagen mit eingeschränkter Ergebnissicherheit möglich sind, wenn große Effekte bestehen. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Es gibt keine Hinweise dafür, dass die Ergebnisse beider Studien nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wären (siehe 4.3.2.3.1.6 und 4.3.2.3.3.8.2).

Alle im Nutzendossier dargestellten und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe 4.2.5.2). Aufgrund des offenen Studiendesigns beider Studien ist auf Endpunktebene grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Der indirekte Vergleich in der Studie CA209-6EP beruht alleinig auf dem Endpunkt Gesamtüberleben. Die Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab kann mangels verfügbarer geeigneter Registerdaten nicht im Rahmen von CA209-6EP beurteilt werden. Die Beurteilung der Sicherheit erfolgt deskriptiv anhand von Studiendaten zu den vier häufigsten Therapien, die in der patientenindividuellen Therapie in der Flatiron Health-Real-World-Kohorte in CA209-6EP verordnet wurden.

Zusammenfassend kann bei der vorliegenden Evidenz für Erwachsene mit dMMR oder MSI-H mKRK nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit und somit einer mäßigen Aussagekraft ausgegangen werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der Wirkstoff Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird zur Behandlung von Erwachsenen mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie angewendet. Im Folgenden sind die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab auf Endpunktebene basierend auf dem indirekten Vergleich in der Studie CA209-6EP zusammenfassend dargestellt (Tabelle 4-107):

Tabelle 4-107: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen CA209-6EP

Endpunkt	**Nivolumab + Ipilimumab vs. PiT[a]** **Effektschätzer [95 %-KI]** **p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Mortaliät		
Gesamtüberleben[b]	**HR = 0,36 [0,17; 0,80]** **p = 0,0120** Mediane Überlebenszeit (Monate): NR vs. 20,0	Zusatznutzen: **Erheblich** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

a: Eine PiT in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Bevacizumab induzierten Toxizität unter Berücksichtigung von FOLFIRI ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab, FOLFIRI ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patienten mit RAS Wildtyp), FOLFOX ± Bevacizumab, CAPOX ± Bevacizumab, 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab, Capecitabin ± Bevacizumab, Irinotecan als Monotherapie, Panitumumab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS Wildtyp), Cetuximab als Monotherapie (nur für Patienten mit RAS Wildtyp) und Trifluridin/Tipiracil

b: Gemäß IPTW

CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; IPTW: *Inverse Probability of Treatment Weighting*; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht (*not reached*); OS: Gesamtüberleben; PiT: Patientenindividuelle Therapie

Zur Ableitung eines Zusatznutzens werden die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs herangezogen, die in Tabelle 4-107 dargestellt sind. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM NutzenV wird in der Endpunktkategorie Mortalität wie folgt bewertet:

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Die Patienten im Anwendungsgebiet sind schwerst erkrankt und befinden sich in einem Behandlungssetting, das auf die Verlängerung des Überlebens ausgerichtet ist. Eine Heilung ist nicht zu erwarten. Verbesserungen im objektiv erhobenen Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber der zVT – unter Wahrung der Lebensqualität und bei guter Verträglichkeit – sind daher primäres Therapieziel.

Im indirekten Vergleich in der Studie CA209-6EP konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben unter Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur zVT statistisch signifikant verlängert wird (HR = 0,36 (95 %-KI: [0,17; 0,80], p = 0,0120)), das Sterberisiko also um 64 % abnimmt. Die statistisch signifikanten Vorteile der Hauptanalyse

zum Gesamtüberleben werden durch mehrere Sensitivitätsanalysen gestützt. Der zu beobachtende Behandlungseffekt ist insbesondere beim nicht-adjustierten Vergleich als dramatisch einzuordnen. Alle adjustierten Vergleiche, in die alle Patienten der Studie CA209-6EP eingingen, zeigen robuste, statistisch signifikante Ergebnisse. Die Ergebnisse sind somit für die Nutzenbewertung verwertbar, da sie sich nicht alleine durch Verzerrung erklären lassen.

Die mediane Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit der zVT behandelt wurden, bei 20,0 Monaten. Für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde der Median – bei einer medianen potentiellen Verweildauer in der Studie von 50,9 Monaten – noch nicht erreicht.

Das Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Mortalität: Erheblich

Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine vergleichenden Daten vor.

Die patientenberichteten Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie CA209-142 über die Instrumente EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 erhoben. Dabei wurden über den Studienverlauf im Durchschnitt Verbesserungen und keine Verschlechterungen beobachtet.

In der Studie CA209-142 wurden für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, eine Kombination, die schon seit Jahren Anwendung findet, keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Die bekannten Nebenwirkungen können durch Ärzte gut adressiert werden. In einem deskriptiven Vergleich der unerwünschten Ereignisse der Studie CA209-142 und Studiendaten zu den in der Studie CA209-6EP vier häufigsten Therapieoptionen der Flatiron Health-Real-World-Kohorte zeigen sich ähnliche Inzidenzen zu jeglichen und schweren UE sowie zu UE, die zum Abbruch der Therapie führen. SUE treten unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vermehrt auf. Für immunvermittelte UE existieren dabei etablierte Behandlungsalgorithmen. Die Verträglichkeit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist insgesamt vergleichbar mit der Verträglichkeit der zVT-Wirkstoffe, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt, ein höherer Schaden nicht vorhanden.

Fazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim dMMR oder MSI-H mKRK basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator. Dieser indirekte Vergleich in der Studie CA209-6EP zeichnet sich dabei durch eine methodische Robustheit und eine gute Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenkohorten aus. Die Effektstärke liegt beim naiven Vergleich im Bereich eines dramatischen Effekts, bei den adjustierten Vergleichen zeigen sich robuste, statistisch signifikante Effekte zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Nur bei den Sensitivitätsanalysen, die ein direktes 1:1-Matching der Patienten verwenden, sind die Konfidenzintervalle aufgrund der sehr kleinen Fallzahl sehr groß und die Effekte somit nicht mehr statistisch signifikant. Es ist somit trotz des adjustierten Vergleichs ohne

Brückenkomparator hinreichend sicher davon auszugehen, dass es sich nicht um einen Zufallsbefund handelt. Dennoch ist bei diesem Studiendesign per se von einem hohen Verzerrungspotential und somit nur einer mäßigen Ergebnissicherheit auszugehen. Die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen auf Basis der Studie CA209-6EP ist als „Anhaltspunkt" einzustufen.

Beim deskriptiven Vergleich zu den unerwünschten Ereignissen zeigen sich ähnliche Raten an UE wie bei der zVT.

Zusammenfassend ergibt sich somit für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie **ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren 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 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie	Nicht quantifizierbar

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.

Für den Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der durch den G-BA festgelegten zVT liegt im für diese Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet keine direkt vergleichende Studie vor. Es wurde daher auf Basis der pivotalen Studie CA209-142 und Real-World-Daten aus der Flatiron Health-Datenbank die Studie CA209-6EP aufgesetzt, in der ein adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator durchgeführt wurde.

Für eine valide und methodisch korrekte Durchführung eines indirekten Vergleichs muss sichergestellt sein, dass die hierfür herangezogenen Registerdaten in ihrem Design (allgemeine Merkmale und Vergleichbarkeit der Behandlung, Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext), ihrer Patientenpopulation (Anwendungsgebiet, Patientencharakteristika, mögliche Effektmodifikatoren) sowie der Operationalisierung und Analysemethoden der patientenrelevanten Endpunkte hinreichend homogen sind. Aus Sicht von BMS ist diese Vergleichbarkeit bei der für den indirekten Vergleich herangezogenen Evidenz hinsichtlich der oben beschriebenen wesentlichen Merkmale gegeben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.8.2).

Durch das Vorliegen von patientenindividuellen Daten konnte der Einfluss potentieller Effektmodifikatoren und der Unterschiede in den eingeschlossenen Studienpopulationen mit Sensitivitätsanalysen untersucht werden und somit die Robustheit der Ergebnisse gezeigt werden. Der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zVT kann somit über den im Dossier dargestellten indirekten Vergleich abgeleitet werden.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im maßgeblichen Anwendungsgebiet ist die Zulassungsstudie CA209-142 relevant, eine offene, multizentrische Kohortenstudie. Diese Studie stellt die gemäß VerfO § 5 Absatz 8 bestverfügbare Evidenz dar, Studien mit höherer Evidenzstufe liegen nicht vor.

Das metastasierte Kolorektalkarzinom ist eine lebensbedrohliche Erkrankung ohne Aussicht auf Heilung. Neue Therapieansätze sind daher dringend notwendig und machen somit auch die Akzeptanz von Evidenz notwendig, die unter höchsten Standards in einem einarmigen Studiendesign erhoben wurde.

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.

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 bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). 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 Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) 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[20]) soll ausreichend begründet

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend. Die in diesem Nutzendossier dargestellten Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft. Surrogatendpunkte wurden nicht dargestellt.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanfoderung 2020-B-170 - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinom.
2. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
3. Bristol-Myers Squibb (2011): YERVOY® 5 mg/ml; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
4. Amgen (2007): Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
5. Fresenius Kabi (2009): Irinotecan Kabi 20 mg/ml; Fachinformation. Stand: April 2021 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
6. Fresenius Kabi (2009): Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml; Fachinformation. Stand: Februar 2019 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
7. Lilly (2014): Cyramza® 10 mg/ml; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
8. Medac (2012): 5-FU medac 50 mg/ml; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
9. Merck (2004): Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
10. Organon (2020): Aybintio®; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
11. Ribosepharm (2005): Ribofolin®; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
12. Roche (2001): Xeloda® 150/500 mg; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
13. Sanofi Genzyme (2013): ZALTRAP® 25 mg/ml; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
14. SERVIER (2016): Lonsurf®; Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 07.07.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
15. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A (2007): Health Utilities Using the EQ-5D in Studies of Cancer. PharmacoEconomics; 25(5):365-84.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-208 - Nivolumab zur Behandlung des metastasiertem Kolorektalkarzinoms.
17. Austin PC, Stuart EA (2015): Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. Statistics in Medicine; 34(28):3661-79.
18. Brookhart MA, Wyss R, Layton JB, Stürmer T (2013): Propensity Score Methods for Confounding Control in Nonexperimental Research. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes; 6(5):604–11.

19. Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-142 2013-003939-30 (EudraCT Number) - A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) and Non-MSI-H Colon Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02060188). Stand des Eintrags: 06.11.2019. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02060188
20. Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA209-142 - A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) Colon Cancer - EU-CTR (2013-003939-30). [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003939-30
21. Bristol-Myers Squibb (2017): Interim Clinical Study Report for Study CA209142: A PHASE 2 CLINICAL TRIAL OF NIVOLUMAB AND NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB IN RECURRENT AND METASTATIC MICROSATELLITE INSTABILITY HIGH (MSI-H) COLON CANCER.
22. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. (2018): Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. Journal of Clinical Oncology; 36(8):773-9.
23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), (2019): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. AWMF. [Zugriff: 07.07.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/.
24. NCCN (2021): Colon Cancer. [Zugriff: 09.07.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
25. NCCN (2020): Rectal Cancer. [Zugriff: 09.07.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
26. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. (2013): Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology; 14(1):29-37.
27. Lilly Deutschland GmbH (2016): Ramucirumab (Cyramza): Modul 4A - Kombinationstherapie mit FOLFIRI zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress während oder nach vorausgangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. [Zugriff: 18.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1398/2016-02-23_Modul4A_Ramucirumab.pdf.
28. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. (2007): Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 25(12):1539-44.
29. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. (2009): Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. New England Journal of Medicine; 360(14):1408-17.
30. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association; 94(4):451-5.
31. Kasper S, Foch C, Messinger D, Esser R, Lamy FX, Rothe V, et al. (2021): Noninferiority of cetuximab every-2-weeks versus standard once-weekly

administration schedule for the first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer. European Journal of Cancer; 144:291-301.
32. Bang YH, Hong YS, Lee JS, Lee KW, Han HS, Kim SY, et al. (2020): Effectiveness of Combining Bevacizumab With First-Line Chemotherapy Regimens for Metastatic Colorectal Cancer in Real-World Practice. Clinical colorectal cancer;
33. Fujii H, Matsuhashi N, Kitahora M, Takahashi T, Hirose C, Iihara H, et al. (2020): Bevacizumab in Combination with TAS-102 Improves Clinical Outcomes in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Study. The oncologist; 25(3):e469-e76.
34. Sonbol MB, Benkhadra R, Wang Z, Firwana B, Walden DJ, Mody K, et al. (2019): A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Regorafenib and TAS-102 in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. Oncologist; 24(9):1174-9.
35. Abdel-Rahman O (2019): Effect of Body Mass Index on 5-FU-Based Chemotherapy Toxicity and Efficacy Among Patients With Metastatic Colorectal Cancer; A Pooled Analysis of 5 Randomized Trials. Clinical colorectal cancer; 18(4):e385-e93.
36. Quan Q, Huang Y, Chen Q, Qiu H, Hu Q, Rong Y, et al. (2017): Impact of Serum Apolipoprotein A-I on Prognosis and Bevacizumab Efficacy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: a Propensity Score-Matched Analysis. Transl Oncol; 10(2):288-94.
37. t Lam-Boer J, Van der Geest LG, Verhoef C, Elferink ME, Koopman M, de Wilt JH (2016): Palliative resection of the primary tumor is associated with improved overall survival in incurable stage IV colorectal cancer: A nationwide population-based propensity-score adjusted study in the Netherlands. Int J Cancer; 139(9):2082-94.
38. Kay A, Yun L, Taback N, Krzyzanowska MK (2015): Use and impact of intermittent versus continuous systemic treatment strategies in metastatic colorectal cancer in routine practice. Cancer; 121(16):2791-8.
39. Cremolini C, Loupakis F, Masi G, Lonardi S, Granetto C, Mancini ML, et al. (2016): FOLFOXIRI or FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a propensity score-adjusted analysis from two randomized clinical trials. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology; 27(5):843-9.
40. Kumachev A, Yan M, Berry S, Ko YJ, Martinez MC, Shah K, et al. (2015): A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Biologic Agents in the First Line Setting for Advanced Colorectal Cancer. PLoS ONE; 10(10):e469-e76.
41. Aggarwal H SK, Li L, Lenis D, Sorg R, Barzi A, Miksad R. (2020): Primary tumor location and survival in colorectal cancer: A retrospective cohort study. World Journal of Gastrointestinal Oncology; 12(4):405-23.
42. Karapetis CS, Liu H, Sorich M, Fiskum J, Grothey A, Adams RA, et al. (2020): 434P Impact of molecular markers status on treatment effects comparing EGFR and VEGF monoclonal antibodies (mAbs) in untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Pooled individual patient data (IPD) analysis of randomized trials from the ARCAD database. Annals of Oncology; 31:S426.
43. Papamichael D, Lopes GS, Olswold CL, Chibaudel B, Zalcberg JR, Van Cutsem E, et al. (2020): 432P Toxicity and efficacy of 1st line cetuximab (cetux)-based therapy in RAS wildtype (WT) older patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): A pooled analysis from 1,274 pts in the ARCAD database. Annals of Oncology; 31:S425.
44. Setaffy L, Langner C (2015): Microsatellite instability in colorectal cancer: clinicopathological significance. Pol J Pathol; 66(3):203-18.

45. Ryan E, Sheahan K, Creavin B, Mohan HM, Winter DC (2017): The current value of determining the mismatch repair status of colorectal cancer: A rationale for routine testing. Critical reviews in oncology/hematology; 116:38-57.
46. Tsuchihashi K, Ito M, Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, Takashima A, et al. (2018): Role of Predictive Value of the Modified Glasgow Prognostic Score for Later-line Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. Clinical colorectal cancer; 17(4):e687-e97.
47. De Divitiis C, Nasti G, Montano M, Fisichella R, Iaffaioli RV, Berretta M (2014): Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: between hope and reality. World J Gastroenterol; 20(41):15049-59.
48. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. (2015): Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. New England Journal of Medicine; 372(20):1909-19.
49. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. (2014): Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology; 25(7):1346-55.
50. Rouyer M, François E, Cunha AS, Monnereau A, Noize P, Robinson P, et al. (2018): Effectiveness of Cetuximab as First-Line Therapy for Patients With Wild-Type KRAS and Unresectable Metastatic Colorectal Cancer in Real-Life Practice: Results of the EREBUS Cohort. Clinical colorectal cancer; 17(2):129-39.
51. Sahm S, Goehler T, Hering-Schubert C, Janssen J, Neumann UP, Schwittay M, et al. (2016): Outcome of patients with KRAS exon 2 wildtype (KRAS-wt) metastatic colorectal carcinoma (mCRC) with cetuximab-based first-line treatment in the noninterventional study ERBITAG and impact of comorbidity and age. Journal of Clinical Oncology; 34:651.
52. Kasper S, Meiler J, Knipp H, Höhler T, Reimer P, Steinmetz T, et al. (2020): Biweekly Cetuximab Plus FOLFOX6 as First-Line Therapy in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The CEBIFOX Trial. Clinical colorectal cancer; 19(4):236-47.
53. Kaczirek K, Ciuleanu TE, Vrbanec D, Marton E, Messinger D, Liegl-Atzwanger B, et al. (2015): FOLFOX4 Plus Cetuximab for Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer According to Tumor RAS and BRAF Mutation Status: Updated Analysis of the CECOG/CORE 1.2.002 Study. Clinical colorectal cancer; 14(2):91-8.
54. Cheng AL, Cornelio G, Shen L, Price T, Yang TS, Chung IJ, et al. (2017): Efficacy, Tolerability, and Biomarker Analyses of Once-Every-2-Weeks Cetuximab Plus First-Line FOLFOX or FOLFIRI in Patients With KRAS or All RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 2 APEC Study. Clinical colorectal cancer; 16(2):e73-e88.
55. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. (2013): Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet; 381(9863):303-12.
56. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. (2015): Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol; 16(6):619-29.
57. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, Boland PM, Ciombor KK, Heying EN, et al. (2019): Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer

(ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol; 20(8):1070-82.
58. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, et al. (2012): TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. The Lancet Oncology; 13(10):993-1001.
59. Xu J, Kim TW, Shen L, Sriuranpong V, Pan H, Xu R, et al. (2018): Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 36(4):350-8.
60. Amgen (2010): PACCE: Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation Study (NCT00115765). Stand des Eintrags: 2018. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00115765
61. AstraZeneca (2012): First Line Metastatic Colorectal Cancer Therapy in Combination With FOLFOX (HORIZON III) (NCT00384176). Stand des Eintrags: 2017. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00384176?term=NCT00384176&draw=2&rank=1
62. Sanofi (2006): XENOX - Evaluation of the Efficacy of Xaliproden in Reducing the Neurotoxicity of the Oxaliplatin + 5-FU/LV Chemotherapy (NCT00272051). Stand des Eintrags: 2006. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00272051?term=NCT00272051&draw=2&rank=1
63. Sanofi (2006): Evaluation of the Efficacy of Xaliproden (SR57746A) in Preventing the Neurotoxicity of Oxaliplatin / 5FU/LV Chemotherapy. (NCT00305188). Stand des Eintrags: 2016. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00305188?term=NCT00305188&draw=2&rank=1
64. Gruppo Oncologico del Nord-Ovest (2010): FOLFOXIRI Compared With FOLFIRI for Metastatic Colorectal Cancer (NCT01219920). Stand des Eintrags: 2015. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01219920?term=NCT01219920&draw=2&rank=1
65. Gruppo Oncologico del Nord-Ovest (2008): Combination Chemotherapy and Bevacizumab as First-Line Therapy in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer (TRIBE) (NCT00719797). Stand des Eintrags: 2015. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00719797?term=NCT00719797&draw=2&rank=1
66. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, et al. (2011): Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology; 22(7):1535-46.
67. Merck KGaA (2005): Cetuximab Combined With Irinotecan in First-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer (CRYSTAL) (NCT00154102). Stand des Eintrags: 2017. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00154102?term=NCT00154102&draw=2&rank=1

68. Heinemann V (2007): 5-FU, Folinic Acid and Irinotecan (FOLFIRI) Plus Cetuximab Versus FOLFIRI Plus Bevacizumab in First Line Treatment Colorectal Cancer (CRC) (NCT00433927). Stand des Eintrags: 2014. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00433927?term=NCT00433927&draw=2&rank=1
69. Guan Z-Z, Xu J-M, Luo R-C, Feng F-Y, Wang L-W, Shen L, et al. (2011): Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. Chin J Cancer; 30(10):682-9.
70. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. (2004): Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. The New England journal of medicine; 350(23):2335-42.
71. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. (2003): Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 21(1):60-5.
72. Genentech Inc. (2005): A Study to Evaluate Avastin in Combination With Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (NCT00109226). Stand des Eintrags: 2014. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00109226?term=NCT00109226&draw=2&rank=1
73. Casadei Gardini A, Scarpi E, Valgiusti M, Monti M, Ruscelli S, Matteucci L, et al. (2020): Prognostic role of a new index (multi inflammatory index) in patients with metastatic colorectal cancer: results from the randomized ITACa trial. Therapeutic advances in medical oncology; 12:1-11.
74. Hoffmann-La Roche (2003): A Study of Capecitabine (Xeloda) and Bevacizumab as a First-line Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (NCT00069095). Stand des Eintrags: 2016. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00069095?term=NCT00069095&draw=2&rank=1
75. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. (2013): Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol; 14(11):1077-85.
76. Mooi JK, Wirapati P, Asher R, Lee CK, Savas P, Price TJ, et al. (2018): The prognostic impact of consensus molecular subtypes (CMS) and its predictive effects for bevacizumab benefit in metastatic colorectal cancer: molecular analysis of the AGITG MAX clinical trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology; 29(11):2240-6.
77. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. (2011): Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet; 377(9783):2103-14.
78. The Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group (2005): FLOX in Combination With Cetuximab in First-line Treatment of Colorectal Cancer (NCT00145314). Stand des Eintrags: 2011. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00145314?term=NCT00145314&draw=2&rank=1

79. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. (2014): PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 32(21):2240-7.
80. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, et al. (2013): Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 31(16):1931-8.
81. Alliance for Clinical Trials in Oncology (AfCTiO) (2005): Cetuximab and/or Bevacizumab Combined With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer (NCT00265850). Stand des Eintrags: 2020. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00265850?term=NCT00265850&draw=2&rank=1

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-109 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE – RCT

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.06.2021	
Zeitsegment	1974 bis zum 11.06.2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [30]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	colorectal canc*.mp.	218937
2	colorectal carc*.mp.	39147
3	exp colorectal tumor/	31066
4	CRC.mp.	59544
5	**1 or 2 or 3 or 4**	254419
6	metasta*.mp.	942343
7	(stage 4 or stage IV).mp.	55283
8	**6 or 7**	979711
9	microsatellite instabilit*.mp.	17679
10	MSI.mp.	13631
11	9 or 10	23498
12	mismatch repai*.mp.	21767
13	deficien*.mp.	1001010
14	12 and 13	6073
15	dMMR.mp.	1035
16	14 or 15	6331
17	**11 and 16**	2650
18	exp nivolumab/	22630
19	nivolumab.mp.	23630
20	opdivo.mp.	773
21	BMS-936558.mp.	508
22	ONO-4538.mp.	236
23	MDX-1106.mp.	330
24	**18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23**	23734
25	exp ipilimumab/	16646
26	ipilimumab.mp.	17284
27	yervoy.mp.	831
28	BMS-734016.mp.	31

29	MDX-010.mp.	312
30	MDX-CTLA-4.mp.	4
31	**25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30**	17307
32	**5 and 8 and 17 and 24 and 31**	74
33	random*.tw.	1673202
34	placebo*.mp.	475802
35	double-blind*.tw.	220685
36	**33 or 34 or 35**	1934759
37	**32 and 36**	7

Tabelle 4-110 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – RCT

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.06.2021	
Zeitsegment	1946 bis zum 11.06.2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [30]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	colorectal canc*.mp.	113743
2	colorectal carc*.mp.	19799
3	exp Colorectal Neoplasms/	210666
4	CRC.mp.	35994
5	**1 or 2 or 3 or 4**	248636
6	metasta*.mp.	612270
7	(stage 4 or stage IV).mp.	29850
8	**6 or 7**	633204
9	microsatellite instabilit*.mp.	9408
10	MSI.mp.	8232
11	9 or 10	12956
12	mismatch repai*.mp.	11632
13	deficien*.mp.	652954
14	12 and 13	3779
15	dMMR.mp.	508
16	14 or 15	3882
17	**11 and 16**	1531
18	exp nivolumab/	3224
19	nivolumab.mp.	6632

20	opdivo.mp.	75
21	BMS-936558.mp.	24
22	ONO-4538.mp.	19
23	MDX-1106.mp.	5
24	**18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23**	6644
25	exp ipilimumab/	2167
26	ipilimumab.mp.	4242
27	yervoy.mp.	61
28	BMS-734016.mp.	3
29	MDX-010.mp.	24
30	MDX-CTLA-4.mp.	3
31	**25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30**	4249
32	**5 and 8 and 17 and 24 and 31**	14
33	randomized controlled trial.pt.	533233
34	randomized.mp.	902759
35	placebo.mp.	225922
36	**33 or 34 or 35**	968302
37	**32 and 36**	1

Tabelle 4-111 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane Library – RCT

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	13.06.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	colorectal canc*	16559
2	colorectal carc*	2927
3	Mesh descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	8501
4	colorectal neoplasm*	8309
5	CRC	4719
6	**#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5**	20392
7	metasta*	45036
8	stage 4 OR stage IV	56347
9	**#7 OR #8**	94113
10	microsatellite instabilit*	287

11	MSI	428
12	#10 OR #11	553
13	mismatch repai*	297
14	deficien*	31068
15	#13 AND #14	158
16	dMMR	92
17	#15 OR #16	183
18	**#12 AND #17**	76
19	nivolumab	1982
20	opdivo	115
21	BMS-936558	151
22	ONO-4538	78
23	MDX-1106	27
24	**#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23**	1991
25	ipilimumab	1320
26	yervoy	73
27	BMS-734016	70
28	MDX-010	34
29	**#25 OR #26 OR #27 OR #28**	1329
30	**#6 AND #9 AND #18 AND #24 AND #29**	7
31	Einschränkung: trials	6

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCTs ergab insgesamt 14 Treffer, es gab eine Dublette. Die verbleibenden 13 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gesichtet. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es wurde keine gesonderte Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Es wurde keine gesonderte Suche nach nicht-randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel als Intervention

Tabelle 4-112 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE – Weitere Untersuchungen

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.06.2021	
Zeitsegment	1974 bis zum 11.06.2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	colorectal canc*.mp.	218937
2	colorectal carc*.mp.	39147
3	exp colorectal tumor/	31066
4	CRC.mp.	59544
5	**1 or 2 or 3 or 4**	254419
6	metasta*.mp.	942343
7	(stage 4 or stage IV).mp.	55283
8	**6 or 7**	979711
9	microsatellite instabilit*.mp.	17679
10	MSI.mp.	13631
11	9 or 10	23498
12	mismatch repai*.mp.	21767
13	deficien*.mp.	1001010
14	12 and 13	6073
15	dMMR.mp.	1035
16	14 or 15	6331
17	**11 and 16**	2650
18	exp nivolumab/	22630
19	nivolumab.mp.	23630
20	opdivo.mp.	773
21	BMS-936558.mp.	508
22	ONO-4538.mp.	236
23	MDX-1106.mp.	330
24	**18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23**	23734
25	exp ipilimumab/	16646

26	ipilimumab.mp.	17284
27	yervoy.mp.	831
28	BMS-734016.mp.	31
29	MDX-010.mp.	312
30	MDX-CTLA-4.mp.	4
31	**25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30**	17307
32	**5 and 8 and 17 and 24 and 31**	74

Tabelle 4-113 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – Weitere Untersuchungen

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.06.2021	
Zeitsegment	1946 bis zum 11.06.2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	colorectal canc*.mp.	113743
2	colorectal carc*.mp.	19799
3	exp Colorectal Neoplasms/	210666
4	CRC.mp.	35994
5	**1 or 2 or 3 or 4**	248636
6	metasta*.mp.	612270
7	(stage 4 or stage IV).mp.	29850
8	**6 or 7**	633204
9	microsatellite instabilit*.mp.	9408
10	MSI.mp.	8232
11	9 or 10	12956
12	mismatch repai*.mp.	11632
13	deficien*.mp.	652954
14	12 and 13	3779
15	dMMR.mp.	508
16	14 or 15	3882
17	**11 and 16**	1531
18	exp nivolumab/	3224
19	nivolumab.mp.	6632
20	opdivo.mp.	75

21	BMS-936558.mp.	24
22	ONO-4538.mp.	19
23	MDX-1106.mp.	5
24	**18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23**	6644
25	exp ipilimumab/	2167
26	ipilimumab.mp.	4242
27	yervoy.mp.	61
28	BMS-734016.mp.	3
29	MDX-010.mp.	24
30	MDX-CTLA-4.mp.	3
31	**25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30**	4249
32	**5 and 8 and 17 and 24 and 31**	14

Tabelle 4-114 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Weitere Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	13.06.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	colorectal canc*	16559
2	colorectal carc*	2927
3	Mesh descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	8501
4	colorectal neoplasm*	8309
5	CRC	4719
6	**#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5**	20392
7	metasta*	45036
8	stage 4 OR stage IV	56347
9	**#7 OR #8**	94113
10	microsatellite instabilit*	287
11	MSI	428
12	#10 OR #11	553
13	mismatch repai*	297
14	deficien*	31068
15	#13 AND #14	158

16	dMMR	92
17	#15 OR #16	183
18	**#12 AND #17**	76
19	nivolumab	1982
20	opdivo	115
21	BMS-936558	151
22	ONO-4538	78
23	MDX-1106	27
24	**#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23**	1991
25	ipilimumab	1320
26	yervoy	73
27	BMS-734016	70
28	MDX-010	34
29	**#25 OR #26 OR #27 OR #28**	1329
30	**#6 AND #9 AND #18 AND #24 AND #29**	7
31	Einschränkung: trials	6

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen ergab insgesamt 94 Treffer, davon waren 13 Dubletten. Die verbleibenden 81 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gesichtet. Es wurde eine relevante Studie (CA209-142) identifiziert.

Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen

Für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde als Evidenz der höchsten Stufe eine Kohorten-Studie ohne Vergleichsarm mit der zVT identifiziert. Es wurde daher im Folgenden für die potenzielle Durchführung eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nach Studien mit der zVT als Intervention im für diese Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet gesucht. Für den Ein- und Ausschluss von Studien gelten die in Abschnitt 4.2.2.2 dargelegten Kriterien. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.8.1 dargelegt.

Tabelle 4-115 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.06.2021	
Zeitsegment	1974 bis zum 11.06.2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	colorectal canc*.mp.	218937

2	colorectal carc*.mp.	39147
3	exp colorectal tumor/	31066
4	CRC.mp.	59544
5	**1 or 2 or 3 or 4**	254419
6	metasta*.mp.	942343
7	(stage 4 or stage IV).mp.	55283
8	**6 or 7**	979711
9	microsatellite instabilit*.mp.	17679
10	MSI.mp.	13631
11	**9 or 10**	23498
12	mismatch repai*.mp.	21767
13	deficien*.mp.	1001010
14	12 and 13	6073
15	dMMR.mp.	1035
16	**14 or 15**	6331
17	**11 and 16**	2650
18	**5 and 8 and 17**	440

Tabelle 4-116 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.06.2021	
Zeitsegment	1974 bis zum 11.06.2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	colorectal canc*.mp.	113743
2	colorectal carc*.mp.	19799
3	exp Colorectal Neoplasms/	210666
4	CRC.mp.	35994
5	**1 or 2 or 3 or 4**	248636
6	metasta*.mp.	612270
7	(stage 4 or stage IV).mp.	29850
8	**6 or 7**	633204
9	microsatellite instabilit*.mp.	9408
10	MSI.mp.	8232

11	**9 or 10**	12956
12	mismatch repai*.mp.	11945
13	deficien*.mp.	652954
14	12 and 13	3779
15	dMMR.mp.	508
16	**14 or 15**	3882
17	**11 and 16**	1531
18	**5 and 8 and 17**	193

Tabelle 4-117 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen in der Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	13.06.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	colorectal canc*	16559
2	colorectal canc*	2927
3	Mesh descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	8501
4	colorectal neoplasm*	8309
5	CRC	4719
6	**#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5**	20392
7	metasta*	45036
8	stage 4 OR stage IV	56347
9	**#7 OR #8**	94113
10	microsatellite instabilit*	287
11	MSI	428
12	#10 OR #11	553
13	mismatch repai*	297
14	deficien*	31068
15	#13 AND #14	158
16	dMMR	92
17	#15 OR #16	183
18	**#12 AND #17**	76
19	**#6 AND #9 AND #18**	49

20	Einschränkung: trials	48

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien für einen indirekten Vergleich ergab insgesamt 681 Treffer, davon waren 153 Dubletten. Die verbleibenden 528 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gesichtet. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Tabelle 4-118 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.06.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	(colorectal carcinoma OR colorectal cancer OR colorectal tumor OR CRC) AND microsatellite [CONDITION] AND (nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106) AND (ipilimumab OR yervoy OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4) [OTHER TERMS]
Treffer	**10**

Tabelle 4-119 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU-CTR – RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(colorectal carcinoma OR colorectal cancer OR colorectal tumor OR CRC) AND microsatellite AND ((nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106) AND (ipilimumab OR yervoy OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4))
Treffer	**6**

Tabelle 4-120 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister ICTRP – RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/
Datum der Suche	13.06.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie 1	(colorectal carcinoma OR colorectal cancer OR colorectal tumor OR CRC) AND microsatellite [CONDITION] AND ((nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106) AND (ipilimumab OR yervoy OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4)) [INTERVENTION]
Treffer	**3**

Tabelle 4-121 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister EMA Clinical Data – RCT

Studienregister	EMA Clinical data
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	13.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	1.) colorectal carcinoma 2.) colorectal cancer 3.) colorectal tumor 4.) CRC 5.) nivolumab 6.) opdivo 7.) BMS-936558 8.) ONO-4538 9.) MDX-1106 10.) ipilimumab 11.) yervoy 12.) BMS-734016 13.) MDX-010 14.) MDX-CTLA-4
Treffer	**1.) 80** **2.) 76** **3.) 92** **4.) 63** **5.) 10** **6.) 5** **7.) 79** **8.) 35** **9.) 68** **10.) 10** **11.) 3** **12.) 79** **13.) 61** **14.) 82**

Tabelle 4-122 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister AMIce – RCT

Studienregister	AMIce, Modul: Klinische Prüfungen
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/
Datum der Suche	13.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	((((MEDPROD:MPCODE="opdivo"? OR MEDPROD:MPNAME="opdivo"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="opdivo"?) OR (ASUINN="nivolumab"? OR ASUSUPPCCODE="nivolumab"? OR ASUODESCNAME="nivolumab"?)) OR (MEDPROD:MPCODE="yervoy"? OR MEDPROD:MPNAME="yervoy"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="yervoy"?)) OR (ASUINN="ipilimumab"? OR ASUSUPPCCODE="ipilimumab"? OR ASUODESCNAME="ipilimumab"?)) AND FT=colorectal? Suche nach: opdivo in Product name/code ODER nivolumab in Active substance ODER yervoy in Product name/code ODER ipilimumab in Active substance UND colorectal in Textfelder
Treffer	**3**

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 10 Treffer. 10 Studien wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-133).

Die Suche in EU-CTR ergab 6 Treffer, welche alle ausgeschlossen wurden (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-134).

Die Suche in ICTRP ergab insgesamt 3 Treffer. Alle Treffer wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-135).

Die Suche in der EMA Clinical Data-Datenbank ergab eine Vielzahl von Treffern, die alle ausgeschlossen wurden.

Die Suche in der AMice-Datenbank ergab 3 Treffer, welche alle ausgeschlossen wurden.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es wurde keine gesonderte Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Es wurde keine gesonderte Suche nach nicht-randomisierten vergleichenden Studien für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel als Intervention

Tabelle 4-123 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – Weitere Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.06.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	(colorectal carcinoma OR colorectal cancer OR colorectal tumor OR CRC) AND microsatellite [CONDITION] AND (nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106) AND (ipilimumab OR yervoy OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4) [OTHER TERMS]
Treffer	**10**

Tabelle 4-124 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU-CTR – Weitere Untersuchungen

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(colorectal carcinoma OR colorectal cancer OR colorectal tumor OR CRC) AND microsatellite AND ((nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106) AND (ipilimumab OR yervoy OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4))
Treffer	**6**

Tabelle 4-125 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister ICTRP – Weitere Untersuchungen

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/
Datum der Suche	13.06.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie 1	(colorectal carcinoma OR colorectal cancer OR colorectal tumor OR CRC) AND microsatellite [CONDITION] AND ((nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106) AND (ipilimumab OR yervoy OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4)) [INTERVENTION]
Treffer	**3**

Tabelle 4-126 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister EMA Clinical Data – Weitere Untersuchungen

Studienregister	EMA Clinical data
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	13.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	1.) colorectal carcinoma 2.) colorectal cancer 3.) colorectal tumor 4.) CRC 5.) nivolumab 6.) opdivo 7.) BMS-936558 8.) ONO-4538 9.) MDX-1106 10.) ipilimumab 11.) yervoy 12.) BMS-734016 13.) MDX-010 14.) MDX-CTLA-4
Treffer	**1.) 80** **2.) 76** **3.) 92** **4.) 63** **5.) 10** **6.) 5** **7.) 79** **8.) 35** **9.) 68** **10.) 10** **11.) 3** **12.) 79** **13.) 61** **1.) 82**

Tabelle 4-127 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister AMice – Weitere Untersuchungen

Studienregister	AMIce, Modul: Klinische Prüfungen
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/
Datum der Suche	13.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	((((MEDPROD:MPCODE="opdivo"? OR MEDPROD:MPNAME="opdivo"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="opdivo"?) OR (ASUINN="nivolumab"? OR ASUSUPPCCODE="nivolumab"? OR ASUODESCNAME="nivolumab"?)) OR (MEDPROD:MPCODE="yervoy"? OR MEDPROD:MPNAME="yervoy"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="yervoy"?)) OR (ASUINN="ipilimumab"? OR ASUSUPPCCODE="ipilimumab"? OR ASUODESCNAME="ipilimumab"?)) AND FT=colorectal? Suche nach: opdivo in Product name/code ODER nivolumab in Active substance ODER yervoy in Product name/code ODER ipilimumab in Active substance UND colorectal in Textfelder
Treffer	**3**

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 10 Treffer. 9 Studien wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-136).

Die Suche in EU-CTR ergab 6 Treffer, davon wurden 5 Treffer ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-137).

Die Suche in ICTRP ergab insgesamt 3 Treffer. Alle Treffer wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-138).

Die Suche in der EMA Clinical Data-Datenbank ergab eine Vielzahl von Treffern, die alle ausgeschlossen wurden.

Die Suche in der AMice-Datenbank ergab 3 Treffer, welche alle ausgeschlossen wurden.

Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen

Für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde als Evidenz der höchsten Stufe eine Kohorten-Studie ohne Vergleichsarm mit der zVT identifiziert. Es wurde daher im Folgenden für die potenzielle Durchführung eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nach Studien mit der zVT als Intervention im für diese Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet gesucht. Für den Ein- und Ausschluss von Studien gelten die in Abschnitt 4.2.2.2 dargelegten Kriterien. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.8.1 dargelegt.

Tabelle 4-128 (Anhang): Suchstrategie der Recherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen im Studienregister clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.06.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	(colorectal carcinoma OR colorectal cancer OR colorectal tumor OR CRC) AND microsatellite [CONDITION]
Treffer	**111**

Tabelle 4-129 (Anhang): Suchstrategie der Recherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen im Studienregister EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(colorectal carcinoma OR colorectal cancer OR colorectal tumor OR CRC) AND microsatellite
Treffer	**38**

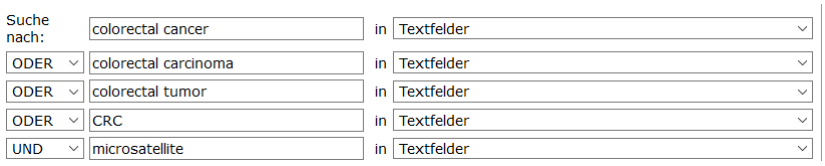
Tabelle 4-130 (Anhang): Suchstrategie der Recherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen im Studienregister ICTRP

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/
Datum der Suche	13.06.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	(colorectal carcinoma OR colorectal cancer OR colorectal tumor OR CRC) AND microsatellite [CONDITION]
Treffer	**29**

Tabelle 4-131 (Anhang): Suchstrategie der Recherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen im Studienregister EMA Clinical Data

Studienregister	EMA Clinical data
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	13.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	1.) colorectal carcinoma 2.) colorectal cancer 3.) colorectal tumor 4.) CRC
Treffer	**1.) 80** **2.) 76** **3.) 92** **4.) 63**

Tabelle 4-132 (Anhang): Suchstrategie der Recherche für einen indirekten Vergleich auf Basis von weiteren Untersuchungen im Studienregister AMIce

Studienregister	AMIce, Modul: Klinische Prüfungen
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/
Datum der Suche	13.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(((FT=colorectal cancer? OR FT=colorectal carcinoma?) OR FT=colorectal tumor?) OR FT=CRC?) AND FT=microsatellite? 
Treffer	**7**

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 111 Treffer, alle Studien wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-139).

Die Suche in EU-CTR ergab 38 Treffer, alle Treffer wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-140).

Die Suche in ICTRP ergab insgesamt 29 Treffer. Alle Treffer wurden ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-141).

Die Suche in der EMA Clinical Data-Datenbank ergab eine Vielzahl von Treffern, die alle ausgeschlossen wurden.

Die Suche in der AMice-Datenbank ergab 7 Treffer, welche alle ausgeschlossen wurden.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nicht zutreffend.

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 etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-133 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ClinicalTrials.gov

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
1	Massachusetts General Hospital (2020): 20-256 - Nivolumab and Ipilimumab and Radiation Therapy in Metastatic, Microsatellite Stable Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04575922). Stand des Eintrags: 28.04.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04575922	NCT04575922	A1
2	Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-8HW 2018-000040-26 (EudraCT Number) - A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants With Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04008030). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04008030	NCT04008030	A5
3	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (2019): INT202-18 - NIVOLUMAB Plus IPILIMUMAB and TEMOZOLOMIDE in Combination in Microsatellite Stable (MSS), MGMT Silenced Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): the MAYA Study - ClinicalTrials.gov (NCT03832621). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03832621	NCT03832621	A1
4	Pfizer (2017): ARRAY-162-202 C4211004 (Other Identifier: Alias Study Number) 2017-003464-12 (EudraCT Number) - An Open-label Phase 1b/2 Study of Binimetinib Administered in Combination With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutation - ClinicalTrials.gov (NCT03271047). Stand des Eintrags: 24.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03271047	NCT03271047	A1
5	Massachusetts General Hospital (2017): 17-021 - Nivolumab and Ipilimumab and Radiation Therapy in Microsatellite Stable (MSS) and Microsatellite Instability (MSI) High Colorectal and Pancreatic	NCT03104439	A1

	Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03104439). Stand des Eintrags: 25.03.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03104439		
6	City of Hope Medical Center (2020): 19417 NCI-2020-01818 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 19417 (Other Identifier: City of Hope Comprehensive Cancer Center) - A Phase I Clinical Trial of Regorafenib, Nivolumab, and Ipilimumab in Advanced Chemotherapy Resistant Metastatic MSS Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04362839). Stand des Eintrags: 04.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04362839	NCT04362839	A1
7	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-142 2013-003939-30 (EudraCT Number) - A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) and Non-MSI-H Colon Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02060188). Stand des Eintrags: 06.11.2019. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02060188	NCT02060188	A3
8	University Hospital Heidelberg (2020): 2017-003297-13 - LUMINESCENCE-001 Ipilimumab, Maraviroc and Nivolumab in Advanced Metastatic Colorectal and Pancreatic Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04721301). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04721301	NCT04721301	A3
9	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1949-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03241173). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241173	NCT03241173	A3
10	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03126110). Stand des Eintrags: 24.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126110	NCT03126110	A3
A1 – Patientenpopulation nicht wie definiert; A2 – Intervention nicht wie definiert; A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert; A4 – Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten; A5 – Keine Ergebnisse verfügbar, Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, keine Primärpublikation; E – Treffer eingeschlossen			

Tabelle 4-134 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EU-CTR

Nr.	**Titel**	**Identifier**	**Ausschluss-grund**
11	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA209-142 - A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) Colon Cancer - EU-CTR (2013-003939-30). [Zugriff:	2013-003939-30	A3

	13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003939-30		
12	FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (2020): CA209-8U4 - NIVOLUMAB plus IPILIMUMAB and TEMOZOLOMIDE in combination in microsatellite stable (MSS), MGMT silenced metastatic colorectal cancer (mCRC): the MAYA study. - EU-CTR (2018-004299-37). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004299-37	2018-004299-37	A1
13	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-8HW - Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer - EU-CTR (2018-000040-26). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000040-26	2018-000040-26	A5
14	GERCOR (2017): C17-01 - RECIST 1.1 and iRECIST evaluation for patients with deficient MMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer treated with nivolumab and ipilimumab. A GERCOR open-label phase II study NIPICOL C17-01 - EU-CTR (2017-002442-72). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002442-72	2017-002442-72	A4
15	Array BioPharma Inc. (2017): ARRAY-162-202 - An Open-label Phase 1b/2 Study of Binimetinib Administered in Combination with Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients with Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer with RAS Mutation - EU-CTR (2017-003464-12). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003464-12	2017-003464-12	A1
16	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. - EU-CTR (2016-004989-25). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25	2016-004989-25	A2
A1 – Patientenpopulation nicht wie definiert; A2 – Intervention nicht wie definiert; A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert; A4 – Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten; A5 – Keine Ergebnisse verfügbar, Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, keine Primärpublikation; E – Treffer eingeschlossen			

Tabelle 4-135 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ICTRP

Nr.	**Titel**	**Identifier**	**Ausschluss-grund**
17	Bristol-Myers Squibb (2019): 2018-000040-26 CA209-8HW - A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants With Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT04008030). Stand des	NCT04008030	A5

	Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04008030		
18	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-8HW - A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer - CheckMate 8HW: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 8HW - WHO ICTRP (2018-000040-26). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000040-26-DE	2018-000040-26	A5
19	Pfizer (2017): 2017-003464-12 ARRAY-162-202 C4211004 - An Open-label Phase 1b/2 Study of Binimetinib Administered in Combination With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutation - WHO ICTRP (NCT03271047). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271047	NCT03271047	A1
A1 – Patientenpopulation nicht wie definiert; A2 – Intervention nicht wie definiert; A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert; A4 – Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten; A5 – Keine Ergebnisse verfügbar, Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, keine Primärpublikation; E – Treffer eingeschlossen			

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

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel als Intervention

Tabelle 4-136 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ClinicalTrials.gov

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
1	Massachusetts General Hospital (2020): 20-256 - Nivolumab and Ipilimumab and Radiation Therapy in Metastatic, Microsatellite Stable Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04575922). Stand des Eintrags: 28.04.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04575922	NCT04575922	A1

2	Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-8HW 2018-000040-26 (EudraCT Number) - A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants With Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04008030). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04008030	NCT04008030	A5
3	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (2019): INT202-18 - NIVOLUMAB Plus IPILIMUMAB and TEMOZOLOMIDE in Combination in Microsatellite Stable (MSS), MGMT Silenced Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): the MAYA Study - ClinicalTrials.gov (NCT03832621). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03832621	NCT03832621	A1
4	Pfizer (2017): ARRAY-162-202 C4211004 (Other Identifier: Alias Study Number) 2017-003464-12 (EudraCT Number) - An Open-label Phase 1b/2 Study of Binimetinib Administered in Combination With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutation - ClinicalTrials.gov (NCT03271047). Stand des Eintrags: 24.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03271047	NCT03271047	A1
5	Massachusetts General Hospital (2017): 17-021 - Nivolumab and Ipilimumab and Radiation Therapy in Microsatellite Stable (MSS) and Microsatellite Instability (MSI) High Colorectal and Pancreatic Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03104439). Stand des Eintrags: 25.03.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03104439	NCT03104439	A1
6	City of Hope Medical Center (2020): 19417 NCI-2020-01818 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 19417 (Other Identifier: City of Hope Comprehensive Cancer Center) - A Phase I Clinical Trial of Regorafenib, Nivolumab, and Ipilimumab in Advanced Chemotherapy Resistant Metastatic MSS Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04362839). Stand des Eintrags: 04.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04362839	NCT04362839	A1
7	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-142 2013-003939-30 (EudraCT Number) - A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) and Non-MSI-H Colon Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02060188). Stand des Eintrags: 06.11.2019. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02060188	NCT02060188	E
8	University Hospital Heidelberg (2020): 2017-003297-13 - LUMINESCENCE-001 Ipilimumab, Maraviroc and Nivolumab in Advanced Metastatic Colorectal and Pancreatic Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04721301). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04721301	NCT04721301	A2
9	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1949-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Subjects	NCT03241173	A2

	With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03241173). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241173		
10	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03126110). Stand des Eintrags: 24.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126110	NCT03126110	A2
A1 – Patientenpopulation nicht wie definiert; A2 – Intervention nicht wie definiert; A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert; A4 – Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten; A5 – Keine Ergebnisse verfügbar, Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, keine Primärpublikation; E – Treffer eingeschlossen			

Tabelle 4-137 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EU-CTR

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
11	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA209-142 - A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) Colon Cancer - EU-CTR (2013-003939-30). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003939-30	2013-003939-30	E
12	FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (2020): CA209-8U4 - NIVOLUMAB plus IPILIMUMAB and TEMOZOLOMIDE in combination in microsatellite stable (MSS), MGMT silenced metastatic colorectal cancer (mCRC): the MAYA study. - EU-CTR (2018-004299-37). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004299-37	2018-004299-37	A1
13	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-8HW - Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer - EU-CTR (2018-000040-26). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000040-26	2018-000040-26	A5
14	GERCOR (2017): C17-01 - RECIST 1.1 and iRECIST evaluation for patients with deficient MMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer treated with nivolumab and ipilimumab. A GERCOR open-label phase II study NIPICOL C17-01 - EU-CTR (2017-002442-72). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002442-72	2017-002442-72	A4
15	Array BioPharma Inc. (2017): ARRAY-162-202 - An Open-label Phase 1b/2 Study of Binimetinib Administered in Combination with Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients with Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer with RAS Mutation - EU-CTR (2017-003464-12). [Zugriff: 13.06.2021]. URL:	2017-003464-12	A1

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003464-12		
16	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. - EU-CTR (2016-004989-25). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25	2016-004989-25	A2
A1 – Patientenpopulation nicht wie definiert; A2 – Intervention nicht wie definiert; A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert; A4 – Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten; A5 – Keine Ergebnisse verfügbar, Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, keine Primärpublikation; E – Treffer eingeschlossen			

Tabelle 4-138 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ICTRP

Nr.	**Titel**	**Identifier**	**Ausschluss-grund**
17	Bristol-Myers Squibb (2019): 2018-000040-26 CA209-8HW - A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants With Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT04008030). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04008030	NCT04008030	A5
18	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-8HW - A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer - CheckMate 8HW: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 8HW - WHO ICTRP (2018-000040-26). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000040-26-DE	2018-000040-26	A5
19	Pfizer (2017): 2017-003464-12 ARRAY-162-202 C4211004 - An Open-label Phase 1b/2 Study of Binimetinib Administered in Combination With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutation - WHO ICTRP (NCT03271047). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271047	NCT03271047	A1
A1 – Patientenpopulation nicht wie definiert; A2 – Intervention nicht wie definiert; A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert; A4 – Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten; A5 – Keine Ergebnisse verfügbar, Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, keine Primärpublikation; E – Treffer eingeschlossen			

Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis weiterer Untersuchungen

Tabelle 4-139 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen für einen indirekten Vergleich – ClinicalTrials.gov

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
1	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI14027 - Aberrant Splicings Due to Microsatellite Instability in Colorectal Cancer : Physiopathological and Clinical Impact (MICROSPLICOTHER) - ClinicalTrials.gov (NCT03447431). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03447431	NCT03447431	A3
2	Massachusetts General Hospital (2020): 20-256 - Nivolumab and Ipilimumab and Radiation Therapy in Metastatic, Microsatellite Stable Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04575922). Stand des Eintrags: 28.04.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04575922	NCT04575922	A1
3	University of Southern California (2018): 3C-18-2 NCI-2018-01169 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 3C-18-2 (Other Identifier: USC / Norris Comprehensive Cancer Center) P30CA014089 (U.S. NIH Grant/Contract) - Detection of Microsatellite Instability (MSI) in Circulating Tumor DNA of Patients With Stage IV Colorectal Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03594448). Stand des Eintrags: 05.04.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03594448	NCT03594448	A3
4	MedImmune LLC (2019): D910CC00002 - A Phase 2, Open-label, Randomized, Multicenter, Platform Study of Novel Oncology Therapies in Combination With Adjuvant Chemotherapy in High-risk, Microsatellite-stable Colorectal Cancer (COLUMBIA-2) - ClinicalTrials.gov (NCT04145193). Stand des Eintrags: 21.09.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04145193	NCT04145193	A1
5	Arrys Therapeutics (2018): ARYS-001 Keynote-878 (Other Identifier: Merck Sharp & Dohme Corp.) - An Open-label, Single-arm, Phase 1b Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Grapiprant (ARY-007) in Combination With Pembolizumab in Patients With Advanced or Progressive Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer (CRC) - ClinicalTrials.gov (NCT03658772). Stand des Eintrags: 25.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03658772	NCT03658772	A1
6	MedImmune LLC (2019): D910CC00001 - A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter Study of Novel Oncology Therapies in Combination With Chemotherapy and Bevacizumab as First-line Therapy in Metastatic Microsatellite-stable Colorectal Cancer (COLUMBIA-1) - ClinicalTrials.gov (NCT04068610). Stand des Eintrags: 13.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04068610	NCT04068610	A1
7	Effector Therapeutics (2017): eFT508-0006 - A Phase 2, Open-Label, Randomized, Non-Comparative Study With Preliminary Dose Finding to Evaluate eFT508 Monotherapy or eFT508 in Combination With Avelumab in Subjects With Microsatellite Stable Relapsed or Refractory Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03258398).	NCT03258398	A1

	Stand des Eintrags: 18.07.2019. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03258398		
8	Shanghai Minimally Invasive Surgery Center (2018): MISC-MSI - Detect Microsatellite Instability Status in Blood Sample of Advanced Colorectal Cancer Patients by Next-Generation Sequencing - ClinicalTrials.gov (NCT03561350). Stand des Eintrags: 19.06.2018. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03561350	NCT03561350	A3
9	Merck Sharp & Dohme Corp. (2021): 1308A-008 2020-005114-18 (EudraCT Number) MK-1308A-008 (Other Identifier: Merck) - A Phase 2, Multicenter, Multi Arm, Study to Evaluate Pembrolizumab (MK-3475) or MK-1308A (Co-formulated Quavonlimab (MK-1308)/Pembrolizumab) in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Cancer: (MK-1308A-008) - ClinicalTrials.gov (NCT04895722). Stand des Eintrags: 28.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04895722	NCT04895722	A2
10	Innovent Biologics (Suzhou) Co. Ltd. (2020): CIBI310D201 - An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of IBI310 in Combination With Sintilimab in Patients With DNA Mismatch Repair Deficient(dMMR) /Microsatellite Instability High (MSI-H)Locally-advanced or Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04258111). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04258111	NCT04258111	A2
11	Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-8HW 2018-000040-26 (EudraCT Number) - A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants With Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04008030). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04008030	NCT04008030	A4
12	Sun Yat-sen University (2021): CIBI387Y101 - A Multicenter, Open, Randomized Phase 2 Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Sintilimab and Chidamide in Combination With or Without IBI305 in Patients With Standard Treatment Failure of Advanced or Metastatic pMMR/MSS Colorectal Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04724239). Stand des Eintrags: 05.02.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04724239	NCT04724239	A1
13	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2018): J18119 IRB00173537 (Other Identifier: JHM IRB) CA224-068 (Other Identifier: other) - Phase A Phase 2 Study Evaluating Response and Biomarkers in Patients With Microsatellite Stable (MSS) Advanced Colorectal Cancer Treated With Nivolumab in Combination With Relatlimab - ClinicalTrials.gov (NCT03642067). Stand des Eintrags: 12.04.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03642067	NCT03642067	A1
14	University of Birmingham (2019): RG_17-215 2018-000318-39 (EudraCT Number) 40245896 (Registry Identifier: ISRCTN) - A Phase II Trial Assessing Nivolumab in Class II Expressing	NCT03981146	A1

	Microsatellite Stable Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03981146). Stand des Eintrags: 06.11.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03981146		
15	Merck Sharp & Dohme Corp. (2015): 3475-177 2015-002024-89 (EudraCT Number) 163238 (Registry Identifier: JAPIC-CTI) MK-3475-177 (Other Identifier: Merck) KEYNOTE-177 (Other Identifier: Merck) - A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177) - ClinicalTrials.gov (NCT02563002). Stand des Eintrags: 12.03.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02563002	NCT02563002	A2
16	Sun Yat-sen University (2020): dMMR/MSI-H and chemotherapy - The Metastatic Colorectal Cancer Patients With Proficient Mismatch Repair (pMMR) / Microsatellite Stable (MSS) or Deficient Mismatch Repair (dMMR) / Microsatellite Instability High (MSI-H) Status Received Palliative Chemotherapy Efficacy and Survival - ClinicalTrials.gov (NCT04482608). Stand des Eintrags: 27.07.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04482608	NCT04482608	A1
17	Sun Yat-sen University (2021): B2020-120-03 - PD-1 Inhibitors (Camrelizumab) Combined With VEGF Inhibitors (Apatinib) for Locally Advanced dMMR/MSI-H Colorectal Cancer: an Open-label, Multi-center, Phase II Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04715633). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04715633	NCT04715633	A1
18	University of California, San Francisco (2019): 19457 NCI-2019-04601 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - Phase I/II Trial of Encorafenib, Binimetinib, and Nivolumab in Microsatellite Stable BRAF V600E Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04044430). Stand des Eintrags: 16.03.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04044430	NCT04044430	A1
19	Sun Yat-sen University (2019): GIHSYSU-14 - A Pilot Study of Toripalimab With or Without Celecoxib as Neoadjuvant Therapy in Resectable Non-metastatic Colorectal Cancer Patients With Mismatch Repair-deficient or Microsatellite Instability-high - ClinicalTrials.gov (NCT03926338). Stand des Eintrags: 14.04.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03926338	NCT03926338	A1
20	IFOM, The FIRC Institute of Molecular Oncology (2018): IFOM-CPT002/2018/PO001 2018-001441-14 (EudraCT Number) - Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Dynamic Hypermutation Status - ClinicalTrials.gov (NCT03519412). Stand des Eintrags: 13.07.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03519412	NCT03519412	A1
21	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (2020): INT 151/20 - Phase 1b Trial of 5-fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan in Combination With Temozolomide (FLIRT) and Bevacizumab for the First-line Treatment of Patients With MGMT Silenced, Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer. -	NCT04689347	A1

	ClinicalTrials.gov (NCT04689347). Stand des Eintrags: 21.02.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04689347		
22	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (2019): INT202-18 - NIVOLUMAB Plus IPILIMUMAB and TEMOZOLOMIDE in Combination in Microsatellite Stable (MSS), MGMT Silenced Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): the MAYA Study - ClinicalTrials.gov (NCT03832621). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03832621	NCT03832621	A1
23	M.D. Anderson Cancer Center (2018): 2017-0339 NCI-2018-00919 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2017-0339 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase Ib/II Trial of M7824 in Solid Tumors With Microsatellite Instability With Consensus Molecular Subtype 4 Metastatic Colorectal Cancer in Combination With Radiation, or in Colorectal Cancer Patients With Detectable Circulating Tumor DNA Following Definitive Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03436563). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03436563	NCT03436563	A2
24	Merck Sharp & Dohme Corp. (2018): 7690-046 MK-7690-046 (Other Identifier: Merck Protocol Number) - A Phase 2 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Vicriviroc (MK-7690) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced/Metastatic Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer (CRC) - ClinicalTrials.gov (NCT03631407). Stand des Eintrags: 20.02.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03631407	NCT03631407	A1
25	NSABP Foundation Inc (2016): NSABP FC-9 ESR-15-11514 (Other Identifier: AstraZeneca) - A Phase II Study of the Dual Immune Checkpoint Blockade With Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab Following Palliative Hypofractionated Radiation in Patients With Microsatellite Stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer Progressing on Chemotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03007407). Stand des Eintrags: 10.09.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03007407	NCT03007407	A1
26	Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (2018): CA209-99U - Modulation Of The Tumour Microenvironment Using Either Vascular Disrupting Agents or STAT3 Inhibition in Order to Synergise With PD1 Inhibition in Microsatellite Stable, Refractory Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03647839). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03647839	NCT03647839	A1
27	Bayer (2019): 20975 - An Open-label, Single-arm, Phase II Study of Regorafenib and Nivolumab in Patients With Mismatch Repair-Proficient (pMMR)/Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer (CRC) - ClinicalTrials.gov (NCT04126733). Stand des Eintrags: 07.06.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04126733	NCT04126733	A1
28	University of California, San Francisco (2018): 174517 NCI-2017-02324 (Registry Identifier: NCI Clinical Trials Reporting Program (CTRP)) - Phase II Study of Pembrolizumab Plus Capecitabine and Bevacizumab in Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer -	NCT03396926	A1

	ClinicalTrials.gov (NCT03396926). Stand des Eintrags: 21.04.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03396926		
29	Federation Francophone de Cancerologie Digestive (2020): FFCD 1703 POCHI - Pembrolizumab in Combination With Xelox Bevacizumab in Patients With Microsatellite Stable Mestatic Colorectal Cancer and a High Immune Infiltrate : a Proof of Concept Study - ClinicalTrials.gov (NCT04262687). Stand des Eintrags: 20.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04262687	NCT04262687	A1
30	Redx Pharma Plc (2021): RXC004/0002 - A Multi-arm, Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Preliminary Efficacy of RXC004 in Monotherapy and in Combination With Nivolumab, in Patients With Ring Finger Protein 43 (RNF43) or R-spondin (RSPO) Aberrated, Metastatic, Microsatellite Stable, Colorectal Cancer Who Have Progressed Following Therapy With Current Standard of Care (PORCUPINE) - ClinicalTrials.gov (NCT04907539). Stand des Eintrags: 28.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04907539	NCT04907539	A1
31	M.D. Anderson Cancer Center (2019): 2018-0993 NCI-2019-04169 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2018-0993 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) P30CA016672 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase I/II Trial of Encorafenib, Cetuximab, and Nivolumab in Microsatellite Stable BRAFV600E Metastatic Colorectal Cancer (BMS-MDACC CA209-8P6/ARRAY IST-818-101X) - ClinicalTrials.gov (NCT04017650). Stand des Eintrags: 21.10.2019. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04017650	NCT04017650	A1
32	Pfizer (2017): ARRAY-162-202 C4211004 (Other Identifier: Alias Study Number) 2017-003464-12 (EudraCT Number) - An Open-label Phase 1b/2 Study of Binimetinib Administered in Combination With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutation - ClinicalTrials.gov (NCT03271047). Stand des Eintrags: 24.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03271047	NCT03271047	A1
33	Massachusetts General Hospital (2017): 17-021 - Nivolumab and Ipilimumab and Radiation Therapy in Microsatellite Stable (MSS) and Microsatellite Instability (MSI) High Colorectal and Pancreatic Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03104439). Stand des Eintrags: 25.03.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03104439	NCT03104439	A1
34	Assiut University (2016): 2016/06/17-002 - Role of CD133 and Microsatellite Status in Evaluation of Young Adults With Rectosigmoid Cancer Received Neoadjuvant Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT03002727). Stand des Eintrags: 08.05.2018. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03002727	NCT03002727	A1
35	University of Colorado, Denver (2019): 19-0556.cc P30CA046934 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase II Study of Anti-PD-1 and Limited Metastatic Site Radiation Therapy Versus Anti-PD-1 Alone for Patients With Microsatellite Instability-high (MSI-H) and Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04001101). Stand des Eintrags: 06.11.2020.	NCT04001101	A2

	[Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04001101		
36	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2013): J1365 (Cohort A, B and C) MK-3475-016 (Other Identifier: Merck) NA_00085756 (Other Identifier: JHMIRB) - Phase 2 Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT01876511). Stand des Eintrags: 06.02.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01876511	NCT01876511	A2
37	Celleron Therapeutics Ltd. (2019): CTL-101-023 2017-004509-42 (EudraCT Number) - A Phase Ib/ II Trial to Assess the Safety and Efficacy of CXD101 in Combination With the PD-1 Inhibitor Nivolumab in Patients With Metastatic, Previously-Treated, Microsatellite-Stable Colorectal Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03993626). Stand des Eintrags: 21.06.2019. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03993626	NCT03993626	A1
38	University Hospital Heidelberg (2017): PICCASSO - A Phase I Trial of Combined PD-1 Inhibition (Pembrolizumab) and CCR5 Inhibition (Maraviroc) for the Treatment of Refractory Microsatellite Stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) - ClinicalTrials.gov (NCT03274804). Stand des Eintrags: 22.04.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03274804	NCT03274804	A1
39	City of Hope Medical Center (2016): 16423 NCI-2016-02001 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 16423 (Other Identifier: City of Hope Medical Center) - A Pilot Feasibility Study of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Following Radioembolization in Patients With Metastatic Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer to the Liver - ClinicalTrials.gov (NCT03005002). Stand des Eintrags: 26.12.2019. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03005002	NCT03005002	A1
40	Hoffmann-La Roche (2021): BP42675 - An Open-Label, Multicenter, Phase Ib Study To Evaluate Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, And Preliminary Anti-Tumor Activity Of RO7122290, A Fibroblast Activation Protein-A (FAP) Targeted 4-1BB Ligand (CD137L), In Combination With Cibisatamab With Obinutuzumab Pre-Treatment, In Participants With Previously Treated, Metastatic, Microsatellite-stable Colorectal Adenocarcinoma With High CEACAM5 Expression - ClinicalTrials.gov (NCT04826003). Stand des Eintrags: 28.04.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04826003	NCT04826003	A1
41	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-142 2013-003939-30 (EudraCT Number) - A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) and Non-MSI-H Colon Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02060188). Stand des Eintrags: 06.11.2019. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02060188	NCT02060188	A2
42	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2018): J1887 IRB00175864 (Other Identifier: JHM IRB) CA209-8LC (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) - A Phase I/II Study of	NCT03711058	A1

	PI3Kinase Inhibition (Copanlisib) and Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Relapsed/Refractory Solid Tumors With Expansions in Mismatch-repair Proficient (MSS) Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03711058). Stand des Eintrags: 10.06.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03711058		
43	Radboud University (2005): EOMSD2004 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT00220246). Stand des Eintrags: 01.03.2007. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00220246	NCT00220246	A1
44	Khaldoun Almhanna (2018): BrUOG 379 - BrUOG 379: A Phase Ib/II Single Arm Study of ONC201 Plus Nivolumab in Microsatellite Stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03791398). Stand des Eintrags: 05.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03791398	NCT03791398	A1
45	AstraZeneca (2009): D9010C00008 AGICC 09CRC01 - A Phase II, Open-Label, Multicenter Trial to Assess the Efficacy and Safety of the PARP Inhibitor, Olaparib, Alone in Previously-Treated Patients With Stage IV, Measurable Colorectal Cancer, Stratified by MSI Status - ClinicalTrials.gov (NCT00912743). Stand des Eintrags: 09.11.2016. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00912743	NCT00912743	A2
46	Taiho Oncology, Inc. (2016): TAS-102-203 - A Phase 2 Study With Safety Lead-in, Evaluating TAS-102 Plus Nivolumab in Patients With Microsatellite Stable Refractory Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02860546). Stand des Eintrags: 19.09.2018. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02860546	NCT02860546	A1
47	Xu jianmin (2019): K19406-JS001-ISS-141 - An Exploratory Study for PD-1 Antibody JS001 in Participants With Microsatellite Instability-high (MSI-H) Advanced or Recurrent Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04118933). Stand des Eintrags: 08.10.2019. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04118933	NCT04118933	A2
48	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2015): J1538 IRB00060125 (Other Identifier: JHMIRB) - A Study of Using Epigenetic Modulators to Enhance Response to MK-3475 in Microsatellite Stable Advanced Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02512172). Stand des Eintrags: 10.06.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02512172	NCT02512172	A1
49	Fudan University (2020): FDRT-2019-251-1881 - Phase II Trial of Multisite Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) Combined With Sintilimab for Microsatellite Stable (MSS) Oligometastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04535024). Stand des Eintrags: 11.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04535024	NCT04535024	A1
50	Aiping Zhou (2021): NCC2091 - Phase II Trial of Fruquintinib With Sintilimab in Treating Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients With TMB(Tumor Mutation Burden)-High and Non-MSI(Microsatellite Instability)-High - ClinicalTrials.gov (NCT04695470). Stand des Eintrags: 07.01.2021. [Zugriff:	NCT04695470	A1

	13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04695470		
51	Novartis Pharmaceuticals (2017): CPDR001I2102 2017-000466-30 (EudraCT Number) - Phase Ib Study of PDR001 in Combination With Regorafenib in Adult Patients With Previously Treated Metastatic Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03081494). Stand des Eintrags: 11.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03081494	NCT03081494	A1
52	Nantes University Hospital (2016): RC16_0212 - Correlation Between HLA-E Overexpression by Tumor Cells and the Biology of Tumor-infiltrating Lymphocytes Depending on the Microsatellite Status in Colorectal Cancer. - ClinicalTrials.gov (NCT02980146). Stand des Eintrags: 18.04.2019. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02980146	NCT02980146	A3
53	Zhejiang University (2020): APHRODITE - Surufatinib and Toripalimab Combined With Chemotherapy for Second-line Treatment of Advanced RAS/BRAF Mutant and Microsatellite Stable Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04653480). Stand des Eintrags: 11.02.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04653480	NCT04653480	A1
54	City of Hope Medical Center (2020): 19417 NCI-2020-01818 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 19417 (Other Identifier: City of Hope Comprehensive Cancer Center) - A Phase I Clinical Trial of Regorafenib, Nivolumab, and Ipilimumab in Advanced Chemotherapy Resistant Metastatic MSS Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04362839). Stand des Eintrags: 04.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04362839	NCT04362839	A1
55	Merck Sharp & Dohme Corp. (2015): 3475-164 2015-001852-32 (EudraCT Number) 153046 (Registry Identifier: JAPIC-CTI) MK-3475-164 (Other Identifier: Merck Protocol Number) KEYNOTE-164 (Other Identifier: Merck) - A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-164) - ClinicalTrials.gov (NCT02460198). Stand des Eintrags: 22.03.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02460198	NCT02460198	A2
56	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2002): ACOSOG-Z0190 ACOSOG-Z0190 CDR0000069465 (Registry Identifier: NCI Physician Data Query) - A Prospective Study Of The Prognostic Significance Of Microsatellite Instability In Patients With Early Age-Of-Onset Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00044967). Stand des Eintrags: 06.07.2016. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00044967	NCT00044967	A1
57	Cliniques universitaires Saint-Luc- UniversitÃ© Catholique de Louvain (2018): UCL-mCRC-2018-MS100070-0095 - Avelumab Combined With Cetuximab and Irinotecan for Treatment Refractory Metastatic Colorectal Microsatellite Stable Cancer - A Proof of Concept, Open Label Non-randomized Phase IIa Study. The AVETUXIRI Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03608046). Stand des Eintrags: 22.10.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03608046	NCT03608046	A1

58	Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University (2021): E2021056 - Safety and Efficacy of mFOLFOX6+ Bevacizumab+PD-1 Monoclonal Antibody Treatment Combinations in Patients With Local Advanced Microsatellite Stability Colorectal Cancer --an Open Label, Multicenter, Prospective Phase â…¡ Study (BASKETII) - ClinicalTrials.gov (NCT04895137). Stand des Eintrags: 21.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04895137	NCT04895137	A1
59	Cancer Trials Ireland (2018): CTRIAL-IE 17-26 - Identification of New Patient Stratification Tools in Microsatellite Stable (MSS) RAS mt Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) - COLOSSUS - ClinicalTrials.gov (NCT03699111). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03699111	NCT03699111	A1
60	University of Colorado, Denver (2019): 18-0710.cc ESR-17-13132 (Other Identifier: Astra Zeneca) - Phase I Study of Dual Immune Checkpoint Blockade (Anti-PD-L1 (Durvalumab) (MEDI4736) and Anti-CTLA4 (Tremelimumab) Plus Yttrium-90 (Y-90) Radioembolization & Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Refractory Metastatic MSS (Microsatellite Stable) Colorectal Cancer With Liver Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT03802747). Stand des Eintrags: 08.10.2019. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03802747	NCT03802747	A1
61	LiNing (2020): CRC202001 - The Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of PD-L1 Monoclonal Antibody Combined With Lenalidomide in Third-line Post-Treatment of Patients With Microsatellite Stable Advanced Colorectal Cancer: A Phase I Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT04326296). Stand des Eintrags: 15.05.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04326296	NCT04326296	A1
62	National Cancer Institute (NCI) (2016): NCI-2016-01961 NCI-2016-01961 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) NRG-GI004/S1610 NRG-GI004 (Other Identifier: NRG Oncology) NRG-GI004 (Other Identifier: CTEP) U10CA180868 (U.S. NIH Grant/Contract) - Colorectal Cancer Metastatic dMMR/MSI-H Immuno-Therapy (COMMIT) Study: A Randomized Phase III Study of mFOLFOX6/Bevacizumab/Atezolizumab Combination Versus Single Agent Atezolizumab in the First-Line Treatment of Patients With Deficient DNA Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability-High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02997228). Stand des Eintrags: 09.06.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02997228	NCT02997228	A1
63	M.D. Anderson Cancer Center (2020): 2019-1151 NCI-2020-07989 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2019-1151 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Phase Ib/II Trial of SX-682 in Combination With Nivolumab for Refractory RAS Mutated (RAS) Microsatellite Stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) (STOPTRAFFIC-1) - ClinicalTrials.gov (NCT04599140). Stand des Eintrags: 21.02.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04599140	NCT04599140	A1
64	M.D. Anderson Cancer Center (2018): 2017-1035 NCI-2018-01046 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2017-	NCT03495674	A3

	1035 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - CYCling Lynch Patients for Exercise and Prevention: CYCLE-P - ClinicalTrials.gov (NCT03495674). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03495674		
65	Hoffmann-La Roche (2019): CO40939 2018-003198-93 (EudraCT Number) - A Phase Ib, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Cibisatamab in Combination With Atezolizumab After Pretreatment With Obinutuzumab in Patients With Previously Treated Metastatic, Microsatellite-Stable Colorectal Adenocarcinoma With High CEACAM5 Expression - ClinicalTrials.gov (NCT03866239). Stand des Eintrags: 26.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03866239	NCT03866239	A1
66	Federation Francophone de Cancerologie Digestive (2017): PRODIGE 54 - FFCD 1603 - Multicenter Randomized Phase II Study Comparing the Effectiveness and Tolerance of Avelumab Versus Standard 2nd Line Treatment Chemotherapy in Patients With Colorectal Metastatic Cancer With Microsatellite Instability (MSI) - ClinicalTrials.gov (NCT03186326). Stand des Eintrags: 07.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03186326	NCT03186326	A4
67	University Health Network, Toronto (2016): METADUR-001 - An Open-label, Phase II Basket Study of a hypoMEThylating Agent Oral Azacitidine and DURvalumab (MEDI4736) (Anti-PDL1) in Advanced Solid Tumors (METADUR) - ClinicalTrials.gov (NCT02811497). Stand des Eintrags: 01.04.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02811497	NCT02811497	A2
68	Turnstone Biologics, Corp. (2020): TBio-6517-ITu-001 - A Phase 1/2a, Multicenter, Open-label Trial of TBio-6517, an Oncolytic Vaccinia Virus, Administered by Intratumoral Injection, Alone and in Combination With Pembrolizumab, in Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04301011). Stand des Eintrags: 07.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04301011	NCT04301011	A2
69	Emory University (2019): IRB00107377 NCI-2018-02757 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Winship4517-18 (Other Identifier: Emory University Hospital/Winship Cancer Institute) - A Phase II Study of Niraparib in Combination With EGFR Inhibitor Panitumumab in Patients With Advanced Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03983993). Stand des Eintrags: 30.10.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03983993	NCT03983993	A2
70	Novartis Pharmaceuticals (2019): CDKY709A12101C - A Phase I/Ib, Open-label, Multi-center, Study of DKY709 as a Single Agent and in Combination With PDR001 in Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03891953). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03891953	NCT03891953	A2
71	Incyte Corporation (2016): INCB 24360-206 / ECHO-206 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid	NCT02959437	A1

	Tumors and Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Stage IV Microsatellite-Stable Colorectal Cancer (ECHO-206) - ClinicalTrials.gov (NCT02959437). Stand des Eintrags: 06.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02959437		
72	Aduro Biotech, Inc. (2017): ADU-CL-12 - A Phase 1 Safety and Tolerability Study of Personalized Live, Attenuated, Double-Deleted Listeria Monocytogenes (pLADD) Immunotherapy in Adults With Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03189030). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03189030	NCT03189030	A2
73	Merck Sharp & Dohme Corp. (2018): 7123-034 MK-7123-034 (Other Identifier: Merck Protocol Number) - A Phase II Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03473925). Stand des Eintrags: 25.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03473925	NCT03473925	A2
74	University Hospital Heidelberg (2020): 2017-003297-13 - LUMINESCENCE-001 Ipilimumab, Maraviroc and Nivolumab in Advanced Metastatic Colorectal and Pancreatic Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04721301). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04721301	NCT04721301	A2
75	Roswell Park Cancer Institute (2019): I 74118 NCI-2019-06440 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) I 74118 (Other Identifier: Roswell Park Cancer Institute) P30CA016056 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase IIa Study of Rintatolimod Plus Pembrolizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04119830). Stand des Eintrags: 01.06.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04119830	NCT04119830	A2
76	Emory University (2019): IRB00106678 NCI-2018-02201 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Winship4494-18 (Other Identifier: Emory University Hospital/Winship Cancer Institute) - Phase II Trial of Nivolumab and Metformin in Patients With Treatment Refractory MSS Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03800602). Stand des Eintrags: 23.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03800602	NCT03800602	A1
77	University of Southern California (2018): 3C-18-5 NCI-2018-01072 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 3C-18-5 (Other Identifier: USC / Norris Comprehensive Cancer Center) P30CA014089 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase Ib/II Study of Guadecitabine (SGI-110) Plus Nivolumab in Refractory CIMP+ Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03576963). Stand des Eintrags: 05.04.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03576963	NCT03576963	A1
78	Bristol-Myers Squibb (2021): CA052-002 2021-001188-26 (EudraCT Number) U1111-1265-4508 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1/2 Study of BMS-986340 as Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Participants With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04895709). Stand des Eintrags:	NCT04895709	A1

	20.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04895709		
79	Sun Yat-sen University (2019): JS001/Regorafenib in mCRC - A Multi-center, Open-label, Phase I/II Clinical Trial of Tolerability, Safety and Efficacy of Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody for Injection (JS001) Combined With Regorafenib in Patients With Advanced Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03946917). Stand des Eintrags: 12.05.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03946917	NCT03946917	A2
80	Lei Li (2018): EC-MSI - A Compare of Microsatellite Instability in Circulatory DNA and Tumor Tissue of Endometrial Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03744962). Stand des Eintrags: 19.11.2018. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03744962	NCT03744962	A3
81	ImmunityBio, Inc. (2017): CA-ALT-803-02-17 - QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT03228667). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03228667	NCT03228667	A1
82	Adlai Nortye Biopharma Co., Ltd. (2020): AN0025S0103 2019-003960-37 (EudraCT Number) Keynote 879 (Other Identifier: Merck) - An Open-Label Multicenter Phase Ib Study of AN0025 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04432857). Stand des Eintrags: 28.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04432857	NCT04432857	A2
83	Shanghai Changzheng Hospital (2019): CZ-REGONIVO - The Efficacy and Safety of Regorafenib Plus PD-1 Inhibitor as Third-line Therapy in Advanced Colorectal Cancer Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04110093). Stand des Eintrags: 30.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04110093	NCT04110093	A2
84	Radboud University (2005): MIPA-2005 ZonMw nr. 945-14-107 - Cost Effectiveness of Two Different Implementation Procedures to Change Clinicians Practice Roles in the Detection of Hereditary Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00141466). Stand des Eintrags: 23.04.2008. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00141466	NCT00141466	A3
85	Fate Therapeutics (2019): FT500-101 - FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1) - ClinicalTrials.gov (NCT03841110). Stand des Eintrags: 02.11.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03841110	NCT03841110	A2
86	3D Medicines (Sichuan) Co., Ltd. (2018): KN035-CN-006 - Study of KN035 as Monotherapy in Patients With Advanced Mismatched Repair Deficient (dMMR) or Microsatellite Instability-High (MSI-H) Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03667170). Stand des Eintrags: 23.03.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03667170	NCT03667170	A2

87	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (2017): RSKY2016019 - Diagnosis of Lynch Syndrome Based on the Colorectal Coreâ„¢ Platform in Colorectal Cancer Patients With the Loss of Staining by Immunohistochemistry (IHC) of Any of the Mismatch Repair (MMR) Proteins: An Open-label and Multi-center Study - ClinicalTrials.gov (NCT03047226). Stand des Eintrags: 11.09.2018. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03047226	NCT03047226	A3
88	Fate Therapeutics (2019): FT-003 - Long-term, Non-interventional, Observational Study Following Treatment With Fate Therapeutics FT500 Cellular Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT04106167). Stand des Eintrags: 26.09.2019. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04106167	NCT04106167	A2
89	Udai Kammula (2019): 19-004 - A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adoptive Transfer of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Advanced Solid Cancers - ClinicalTrials.gov (NCT03935893). Stand des Eintrags: 30.03.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03935893	NCT03935893	A2
90	Incyte Corporation (2014): INCB 24360-202/ ECHO-202 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Subjects With Selected Cancers (ECHO-202/KEYNOTE-037) - ClinicalTrials.gov (NCT02178722). Stand des Eintrags: 16.02.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02178722	NCT02178722	A2
91	James J Lee (2017): UPCI 16-123 - A Phase IB/II Study of Epacadostat (INCB024360) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) and Azacitidine in Subjects With Chemo-refractory Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03182894). Stand des Eintrags: 28.08.2018. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03182894	NCT03182894	A2
92	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc (2017): BBI-DSP7888-102CI - A Phase 1b/2, Multicenter, Open-Label Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors Nivolumab or Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03311334). Stand des Eintrags: 09.03.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03311334	NCT03311334	A2
93	Incyte Biosciences International SÃ rl (2018): INCAGN 2385-101 - A Phase 1 Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCAGN02385 in Participants With Select Advanced Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03538028). Stand des Eintrags: 30.10.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03538028	NCT03538028	A2
94	Pashtoon Murtaza Kasi, MD, MS (2019): 201909709 - Immunotherapy Combined With Yttrium-90 RadioEmbolization in the Treatment of Colorectal Cancer With Liver Metastases [iRE-C - Clinical Trial] - ClinicalTrials.gov (NCT04108481). Stand des Eintrags: 10.06.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04108481	NCT04108481	A2
95	NeoImmuneTech (2020): NIT-110 (PNA60) - An Open-label Phase 1b/2a Study of NT-I7 (Efineptakin Alfa) in Combination With	NCT04332653	A2

	Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04332653). Stand des Eintrags: 15.02.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04332653		
96	V.K.V. American Hospital, Istanbul (2018): VKVAmericanH - Clinicopathological Importance of Colorectal Medullary Carcinoma: Retrospective Cohort Study - ClinicalTrials.gov (NCT03774862). Stand des Eintrags: 13.12.2018. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03774862	NCT03774862	A1
97	GB006, Inc., a wholly owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc. (2019): GB1275-1101 (KEYNOTE-A36) - A Phase 1/2, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma, Followed by Basket Expansion of GB1275 With Standard of Care or in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04060342). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04060342	NCT04060342	A2
98	Novartis Pharmaceuticals (2018): CNZV930X2101 2018-000153-51 (EudraCT Number) - A Phase I/Ib, Open-label, Multi-center, Study of NZV930 as a Single Agent and in Combination With PDR001 and/or NIR178 in Patients With Advanced Malignancies. - ClinicalTrials.gov (NCT03549000). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03549000	NCT03549000	A2
99	NSABP Foundation Inc (2017): NSABP FR-2 ESR-15-11477 (Other Identifier: AstraZeneca) - A Phase II Study to Assess the Activity of PD-L1 Inhibition With Durvalumab (MEDI4736) After Chemo-Radiotherapy in Patients With Stage II-IV Microsatellite Stable (MSS) Rectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03102047). Stand des Eintrags: 28.01.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03102047	NCT03102047	A1
100	Merck Sharp & Dohme Corp. (2015): 3475-158 2015-002067-41 (EudraCT Number) 163196 (Registry Identifier: JAPIC-CTI) MK-3475-158 (Other Identifier: Merck) KEYNOTE-158 (Other Identifier: Merck) - A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects With Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158) - ClinicalTrials.gov (NCT02628067). Stand des Eintrags: 03.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02628067	NCT02628067	A2
101	Royal Marsden NHS Foundation Trust (2018): CCR 4673 POLEM - POLEM:Avelumab Plus 5-FU Based Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Stage 3 MSI-High or POLE Exonuclease Domain Mutant Colon Cancer: A Phase 3 Randomised Study - ClinicalTrials.gov (NCT03827044). Stand des Eintrags: 12.03.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03827044	NCT03827044	A1
102	National Taiwan University Hospital (2016): 201407054MINC - A Phase II Study of Tegafur-Uracil as Maintenance Chemotherapy in Patients With Stage II Microsatellite-Stable or Low-Level Microsatellite-Instability Colon Cancer - ClinicalTrials.gov	NCT02887365	A1

	(NCT02887365). Stand des Eintrags: 07.09.2016. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02887365		
103	Fudan University (2020): FDRT-2019-97-1731 - A Phase II Trial of Immunotherapy Combined With Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Microsatellite Stable Locally Advanced Rectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04411537). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04411537	NCT04411537	A1
104	Fudan University (2020): FDRT-2019-104-1734 - A Phase II Trial of Immunotherapy Combined With Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Microsatellite Instability-High Locally Advanced Rectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04411524). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04411524	NCT04411524	A1
105	National Cancer Institute (NCI) (2021): 210007 21-C-0007 - Phase I/II Trial of the Combination of Bintrafusp Alfa (M7824), Entinostat and NHS-IL12 (M9241) in Patients With Advanced Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04708470). Stand des Eintrags: 11.06.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04708470	NCT04708470	A2
106	Sotio a.s. (2019): SC103 - A Multicenter Open-label Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of SO-C101 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04234113). Stand des Eintrags: 21.04.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04234113	NCT04234113	A2
107	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1949-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03241173). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241173	NCT03241173	A2
108	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03126110). Stand des Eintrags: 24.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126110	NCT03126110	A2
109	Bayer (2019): 20201 2019-000722-22 (EudraCT Number) - An Open-label, Phase 1, First-in-human, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Maximum Tolerated or Administered Dose, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Tumor Response Profile of the Aryl Hydrocarbon Receptor Inhibitor (AhRi) BAY 2416964 in Participants With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04069026). Stand des Eintrags: 07.06.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04069026	NCT04069026	A2
110	Stingthera, Inc. (2020): SNX281-001 - A Phase 1 Open-label of Study SNX281 Given as Monotherapy and in Combination With a	NCT04609579	A2

	Checkpoint Inhibitor in Subjects With Advanced Solid Tumors and Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT04609579). Stand des Eintrags: 12.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04609579		
111	Xencor, Inc. (2019): XmAb22841-01 DUET-4 (Other Identifier: Xencor, Inc.) - A Phase 1 Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of XmAbÂ®22841 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-4) - ClinicalTrials.gov (NCT03849469). Stand des Eintrags: 05.05.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03849469	NCT03849469	A2
A1 – Patientenpopulation nicht wie definiert; A2 – Intervention nicht wie definiert; A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert; A4 – Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten; A5 – Keine Ergebnisse verfügbar, Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, keine Primärpublikation; E – Treffer eingeschlossen			

Tabelle 4-140 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche weiteren Untersuchungen für einen indirekten Vergleich – EU-CTR

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
112	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA209-142 - A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) Colon Cancer - EU-CTR (2013-003939-30). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003939-30	2013-003939-30	A2
113	Oryx GmbH & Co. KG (2011): MICORYX - Phase I/IIa study of immunization with frameshift peptides administered with Montanide ISA-51 VG in patients with advanced MSI-H colorectal cancer - EU-CTR (2011-000765-12). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000765-12	2011-000765-12	A2
114	FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (2020): CA209-8U4 - NIVOLUMAB plus IPILIMUMAB and TEMOZOLOMIDE in combination in microsatellite stable (MSS), MGMT silenced metastatic colorectal cancer (mCRC): the MAYA study. - EU-CTR (2018-004299-37). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004299-37	2018-004299-37	A1
115	Royal Marsden Hospital (2008): CCR2983 - CINATRA: Chromosomal Instability and Anti-Tubulin Response Assessment: A Phase II Study of Epothilone B in Metastatic Colon Carcinoma in patients with Microsatellite Instability or Chromosomal Instability - EU-CTR (2006-006073-24). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006073-24	2006-006073-24	A2
116	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2015): 3475-164 - A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal	2015-001852-32	A2

	Carcinoma (KEYNOTE-164) - EU-CTR (2015-001852-32). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32		
117	Incyte Corporation (2017): INCB24360-206 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors and Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Nonâ€“Small Cell Lung Cancer and Stage IV Microsatellite Stable Colorectal Cancer - EU-CTR (2016-004289-25). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	2016-004289-25	A2
118	Sidney kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2014): J1214 - A multi-institutional open label, trial evaluating the efficacy of Gemcitabine and Docetaxel in patients with relapsed or refractory metastatic colorectal adenocarcinoma with methylated CHFR and/or microsatellite instability phenotype. - EU-CTR (2013-005086-40). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005086-40	2013-005086-40	A2
119	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2015): 3475-177 - A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177) - EU-CTR (2015-002024-89). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89	2015-002024-89	A1
120	Celleron Therapeutics Ltd (2018): CTL-101-023 - A Phase Ib/ II Trial to Assess the Safety and Efficacy of CXD101 in Combination with the PD-1 Inhibitor Nivolumab in Patients with Metastatic, Previously-Treated, Microsatellite-Stable Colorectal Carcinoma - EU-CTR (2017-004509-42). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004509-42	2017-004509-42	A1
121	Radboud University Nijmegen Medical Centre (2009): KUN2009 - Dendritic cell vaccination in patients with Lynch Syndrome or colorectal cancer with MSI - EU-CTR (2008-005584-33). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005584-33	2008-005584-33	A2
122	Incyte Corporation (2017): INCB01158-203 - A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCB001158 in Combination With Chemotherapy, in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. - EU-CTR (2017-002904-29). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002904-29	2017-002904-29	A2
123	Gustave Roussy (2017): 2335/2015 - A phase II study to assess the efficacy of the anti-PD-L1 antibody atezolizumab (MPDL3280A) administered with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) in patients with metastatic tumours - EU-CTR (2015-005464-42). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005464-42	2015-005464-42	A2

124	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA209-8KX - Phase I/II pharmacokinetic multi-tumor study of subcutaneous formulation of nivolumab monotherapy - EU-CTR (2018-001585-42). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001585-42	2018-001585-42	A2
125	DAIICHI SANKYO, INC (2020): U31402-A-U202 - A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, PHASE 2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF U3-1402 IN SUBJECTS WITH ADVANCED OR METASTATIC COLORECTAL CANCER (CRC) - EU-CTR (2019-004418-32). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004418-32	2019-004418-32	A2
126	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-8HW - Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer - EU-CTR (2018-000040-26). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000040-26	2018-000040-26	A4
127	Cliniques universitaires Saint-Luc (2018): UCL-mCRC-2018-MS100070-0095 - Avelumab combined with cetuximab and irinotecan for treatment refractory metastatic colorectal microsatellite stable cancer â€“ A proof of concept, open label non-randomized Phase IIa study. - EU-CTR (2018-001096-20). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001096-20	2018-001096-20	A1
128	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. - EU-CTR (2016-004989-25). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25	2016-004989-25	A2
129	AstraZeneca AB (2019): D910CC00001 - A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter Study of Novel Oncology Therapies in Combination with Chemotherapy and Bevacizumab as First-line Therapy in Metastatic Microsatellite-stable Colorectal Cancer (COLUMBIA-1) - EU-CTR (2019-000974-44). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000974-44	2019-000974-44	A1
130	G1 Therapeutics, Inc. (2020): G1T28-207 - PRESERVE 1: A Phase 3 Randomized, Double-blind Trial of Trilaciclib versus Placebo in Patients Receiving FOLFOXIRI/Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer - EU-CTR (2019-003826-25). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003826-25	2019-003826-25	A1
131	GERCOR (2017): C17-01 - RECIST 1.1 and iRECIST evaluation for patients with deficient MMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer treated with nivolumab and ipilimumab. A GERCOR open-label phase II study NIPICOL C17-01 - EU-CTR (2017-002442-72). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002442-72	2017-002442-72	A3

132	Hutchison MediPharma Limited (2020): 2019-013-GLOB1 - A Global, Multi Center, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus Best Supportive Care to Placebo Plus Best Supportive Care in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer (FRESCO-2) - EU-CTR (2020-000158-88). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000158-88	2020-000158-88	A2
133	Boehringer Ingelheim Limited (2018): 1381-0009 - An open-label, Phase II, platform trial evaluating safety and efficacy of multiple BI 754091 anti-PD-1 based combination regimens in PD-(L)1 naÃ¯ve and PD-(L)1 pretreated patient populations with advanced and/or metastatic solid tumours who have had at least one line of systemic therapy - EU-CTR (2018-002344-81). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002344-81	2018-002344-81	A2
134	Janssen-Cilag International NV (2017): 63723283LUC1001 - A First-in-Human, Open-label, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Activity of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Subjects with Advanced Cancers - EU-CTR (2016-002017-22). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002017-22	2016-002017-22	A2
135	Gustave Roussy (2019): 2018/2798 - 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 - EU-CTR (2018-003115-21). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003115-21	2018-003115-21	A2
136	Technische UniversitÃ¤t Dresden (2019): TUD-CIRC01-071 - AIO-KRK-0217 - EU-CTR (2018-003691-12). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003691-12	2018-003691-12	A1
137	Array BioPharma Inc. (2017): ARRAY-162-202 - An Open-label Phase 1b/2 Study of Binimetinib Administered in Combination with Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients with Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer with RAS Mutation - EU-CTR (2017-003464-12). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003464-12	2017-003464-12	A1
138	The Royal Marsden NHS Foundation Trust (2018): 4745 - A multicenter phase II non-randomised trial assessing the efficacy of Domatinostat plus avelumab in patients with previously treated advanced mismatch repair proficient oesophagogastric and colorectal cancers - EU-CTR (2017-001770-42). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001770-42	2017-001770-42	A1
139	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2015): MK-3475-158 - A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158) - EU-CTR (2015-002067-41). [Zugriff: 13.06.2021]. URL:	2015-002067-41	A2

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41		
140	Federation Francophone de Cancerologie Digestive (2017): FFCD-1603 - MULTICENTER RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING THE EFFECTIVENESS AND TOLERANCE OF AVELUMAB VERSUS STANDARD 2nd LINE TREATMENT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COLORECTAL METASTATIC CANCER WITH MICROSATELLITE INSTABILITY (MSI) - EU-CTR (2016-004575-49). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004575-49	2016-004575-49	A4
141	Merck KGaA (2011): EMR63325-013 - StimuvaxÂ® (L-BLP25) in rectal cancer in neoadjuvant chemoradiotherapy (SPRINT) - EU-CTR (2011-000847-25). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000847-25	2011-000847-25	A1
142	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA044-001 - Phase 1/2 Study of BMS-986310 Administered Alone and in Combination with Nivolumab in Participants with Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2018-002108-15). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002108-15	2018-002108-15	A2
143	University of Birmingham (2019): RG_17-215 - A phase II trial assessing nivolumab in strong class II expressing microsatellite stable colorectal cancer - EU-CTR (2018-000318-39). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000318-39	2018-000318-39	A1
144	FÃ©dÃ©ration Francophone de CancÃ©rologie Digestive (2020): FFCD1709 - A PROSPECTIVE, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE II STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF SELECTIVE INTERNAL RADIATION THERAPY PLUS XELOX, BEVACIZUMAB AND ATEZOLIZUMAB (IMMUNE CHEKPOINT INHIBITOR) IN PATIENTS WITH LIVER-DOMINANT METASTATIC COLORECTAL CANCER - EU-CTR (2019-002400-40). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002400-40	2019-002400-40	A1
145	Pfizer Inc. (2016): B9991004 - A PHASE 1B/2 OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY, CLINICAL ACTIVITY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AVELUMAB* (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH OTHER CANCER IMMUNOTHERAPIES IN PATIENTS WITH ADVANCED MALIGNANCIES - EU-CTR (2015-002552-27). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002552-27	2015-002552-27	A2
146	MedImmune (2013): CD-ON-MEDI4736-1108 - A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Subjects with Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2012-002206-52). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002206-52	2012-002206-52	A2

147	Novartis Pharma AG (2017): CNIR178X2201 - A Phase 2, multi-center, open label study of NIR178 in combination with PDR001 in patients with selected advanced solid tumors and non-Hodgkin lymphoma - EU-CTR (2017-000241-49). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000241-49	2017-000241-49	A2
148	Affimed GmbH (2020): AFM24-101 - A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers - EU-CTR (2019-003296-19). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19	2019-003296-19	A2
149	UNICANCER (2017): UC-0105/1611 - Secured access to nivolumab for adult patients with selected rare cancer types - EU-CTR (2016-002257-37). [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002257-37	2016-002257-37	A2
A1 – Patientenpopulation nicht wie definiert; A2 – Intervention nicht wie definiert; A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert; A4 – Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten; A5 – Keine Ergebnisse verfügbar, Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, keine Primärpublikation; E – Treffer eingeschlossen			

Tabelle 4-141 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach weiteren Untersuchungen für einen indirekten Vergleich – ICTRP

Nr.	Titel	Identifier	Ausschluss-grund
150	Adlai Nortye Biopharma Co., Ltd. (2020): 2019-003960-37 AN0025S0103 Keynote 879 - An Open-Label Multicenter Phase Ib Study of AN0025 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT04432857). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857	NCT04432857	A2
151	FÃ©dÃ©ration Francophone de CancÃ©rologie Digestive (2020): FFCD1709 - A PROSPECTIVE, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE II STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF SELECTIVE INTERNAL RADIATION THERAPY PLUS XELOX, BEVACIZUMAB AND ATEZOLIZUMAB (IMMUNE CHEKPOINT INHIBITOR) IN PATIENTS WITH LIVER-DOMINANT METASTATIC COLORECTAL CANCER - SIRTCI - WHO ICTRP (2019-002400-40). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002400-40-FR	2019-002400-40	A1
152	Tempest Therapeutics (2020): TPST-1495-001 - Phase 1a/1b Open Label Dose-escalation and Expansion Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT04344795). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795	NCT04344795	A2
153	NeoImmuneTech (2020): NIT-110 (PNA60) - An Open-label Phase 1b/2a Study of NT-I7 (Efineptakin Alfa) in Combination With	NCT04332653	A2

	Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT04332653). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332653		
154	Turnstone Biologics, Corp. (2020): TBio-6517-ITu-001 - A Phase 1/2a, Multicenter, Open-label Trial of TBio-6517, an Oncolytic Vaccinia Virus, Administered by Intratumoral Injection, Alone and in Combination With Pembrolizumab, in Patients With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT04301011). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04301011	NCT04301011	A2
155	GB006, Inc., a wholly owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc. (2019): GB1275-1101 (KEYNOTE-A36) - A Phase 1/2, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma, Followed by Basket Expansion of GB1275 With Standard of Care or in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Metastatic Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT04060342). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342	NCT04060342	A2
156	AstraZeneca AB (2019): D910CC00001 - A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter Study of Novel Oncology Therapies in Combination with Chemotherapy and Bevacizumab as First-line Therapy in Metastatic Microsatellite-stable Colorectal Cancer (COLUMBIA-1) - COLUMBIA-1 - WHO ICTRP (2019-000974-44). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000974-44-ES	2019-000974-44	A1
157	University of California, San Francisco (2019): 19457 NCI-2019-04601 - Phase I/II Trial of Encorafenib, Binimetinib, and Nivolumab in Microsatellite Stable BRAF V600E Metastatic Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT04044430). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044430	NCT04044430	A1
158	M.D. Anderson Cancer Center (2019): 2018-0993 NCI-2019-04169 P30CA016672 - Phase I/II Trial of Encorafenib, Cetuximab, and Nivolumab in Microsatellite Stable BRAFV600E Metastatic Colorectal Cancer (BMS-MDACC CA209-8P6/ARRAY IST-818-101X) - WHO ICTRP (NCT04017650). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017650	NCT04017650	A1
159	Bristol-Myers Squibb (2019): 2018-000040-26 CA209-8HW - A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants With Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT04008030). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04008030	NCT04008030	A4
160	Emory University (2019): IRB00107377 NCI-2018-02757 Winship4517-18 - A Phase II Study of Niraparib in Combination With EGFR Inhibitor Panitumumab in Patients With Advanced	NCT03983993	A2

	Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT03983993). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03983993		
161	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-8HW - A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer - CheckMate 8HW: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 8HW - WHO ICTRP (2018-000040-26). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000040-26-DE	2018-000040-26	A4
162	Novartis Pharmaceuticals (2019): CDKY709A12101C - A Phase I/Ib, Open-label, Multi-center, Study of DKY709 as a Single Agent and in Combination With PDR001 in Patients With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT03891953). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891953	NCT03891953	A2
163	Gustave Roussy (2019): 2018/2798 - 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 - MATILDA - WHO ICTRP (2018-003115-21). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003115-21-FR	2018-003115-21	A2
164	Emory University (2019): IRB00106678 NCI-2018-02201 Winship4494-18 - Phase II Trial of Nivolumab and Metformin in Patients With Treatment Refractory MSS Metastatic Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT03800602). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03800602	NCT03800602	A1
165	Bristol-Myers Squibb (2018): 2018-001585-42 CA209-8KX - Phase I/II Pharmacokinetic Multi-Tumor Study of Subcutaneous Formulation of Nivolumab Monotherapy - WHO ICTRP (NCT03656718). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656718	NCT03656718	A2
166	Arrys Therapeutics (2018): ARYS-001 Keynote-878 - An Open-label, Single-arm, Phase 1b Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Grapiprant (ARY-007) in Combination With Pembolizumab in Patients With Advanced or Progressive Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer (CRC) - WHO ICTRP (NCT03658772). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03658772	NCT03658772	A1
167	University of Southern California (2018): 3C-18-5 NCI-2018-01072 P30CA014089 - A Phase Ib/II Study of Guadecitabine (SGI-110) Plus Nivolumab in Refractory CIMP+ Metastatic Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT03576963). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576963	NCT03576963	A1

168	Cliniques universitaires Saint-Luc (2018): UCL-mCRC-2018-MS100070-0095 - Avelumab combined with cetuximab and irinotecan for treatment refractory metastatic colorectal microsatellite stable cancer â€“ A proof of concept, open label non-randomized Phase IIa study. - WHO ICTRP (2018-001096-20). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001096-20-BE	2018-001096-20	A1
169	Novartis Pharmaceuticals (2018): 2018-000153-51 CNZV930X2101 - A Phase I/Ib, Open-label, Multi-center, Study of NZV930 as a Single Agent and in Combination With PDR001 and/or NIR178 in Patients With Advanced Malignancies. - WHO ICTRP (NCT03549000). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549000	NCT03549000	A2
170	Celleron Therapeutics Ltd (2018): CTL-101-023 - A Phase Ib/ II Trial to Assess the Safety and Efficacy of CXD101 in Combination with the PD-1 Inhibitor Nivolumab in Patients with Metastatic, Previously-Treated, Microsatellite-Stable Colorectal Carcinoma - WHO ICTRP (2017-004509-42). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004509-42-GB	2017-004509-42	A1
171	Incyte Corporation (2017): INCB01158-203 - A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCB001158 in Combination With Chemotherapy, in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. - WHO ICTRP (2017-002904-29). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002904-29-GB	2017-002904-29	A2
172	Pfizer (2017): 2017-003464-12 ARRAY-162-202 C4211004 - An Open-label Phase 1b/2 Study of Binimetinib Administered in Combination With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutation - WHO ICTRP (NCT03271047). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271047	NCT03271047	A1
173	Federation Francophone de Cancerologie Digestive (2017): FFCD-1603 - MULTICENTER RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING THE EFFECTIVENESS AND TOLERANCE OF AVELUMAB VERSUS STANDARD 2nd LINE TREATMENT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COLORECTAL METASTATIC CANCER WITH MICROSATELLITE INSTABILITY (MSI) - SAMCO - WHO ICTRP (2016-004575-49). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004575-49-FR	2016-004575-49	A4
174	Massachusetts General Hospital (2017): 17-021 - Nivolumab and Ipilimumab and Radiation Therapy in Microsatellite Stable (MSS) and Microsatellite Instability (MSI) High Colorectal and Pancreatic Cancer - WHO ICTRP (NCT03104439). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104439	NCT03104439	A1

175	M.D. Anderson Cancer Center (2016): NCI-2020-07462 PA11-0566 - Young-Onset Microsatellite-Stable Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT02863107). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863107	NCT02863107	A1
176	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2015): 3475-158 - A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158) - KEYNOTE-158 - WHO ICTRP (2015-002067-41). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE	2015-002067-41	A2
177	Merck Sharp & Dohme Corp. (2015): 163238 2015-002024-89 3475-177 KEYNOTE-177 MK-3475-177 - A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177) - WHO ICTRP (NCT02563002). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002	NCT02563002	A2
178	Sidney kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2014): J1214 - A multi-institutional open label, trial evaluating the efficacy of Gemcitabine and Docetaxel in patients with relapsed or refractory metastatic colorectal adenocarcinoma with methylated CHFR and/or microsatellite instability phenotype. - WHO ICTRP (2013-005086-40). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 13.06.2021]. URL: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005086-40-NL	2013-005086-40	A2
A1 – Patientenpopulation nicht wie definiert; A2 – Intervention nicht wie definiert; A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert; A4 – Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten; A5 – Keine Ergebnisse verfügbar, Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, keine Primärpublikation; E – Treffer eingeschlossen			

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 4-142 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 4-142 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-142

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie CA209-142 (CheckMate 142) war die Bestimmung der objektiven Ansprechrate (ORR, *objective response rate*), des progressionsfreien Überlebens (PFS, *progression-free survival*) sowie des Gesamtüberlebens (OS, *overall survival*) unter Nivolumab als Monotherapie (Kohorte 1), **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Kohorte 2)** und Nivolumab in Kombination mit dem anti-LAG-3-Antikörper BMS-986016 (Kohorte 5) bei Patienten mit rezidiviertem, metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) und hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H, *microsatellite instability high*) / Defekt des DNA-Mismatch-Reparatursystems (dMMR, *deficient mismatch repair*) bzw. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Kohorte 3) bei Patienten mit Therapie-naivem mKRK und MSI-H / dMMR bzw. Nivolumab in Komibination mit Ipilimumab und Cobimetinib (Kohorte 4), Nivolumab in Kombination mit Daratumumab (Kohorte 6) und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Safety-Kohorte) bei Patienten mit rezidiviertem mKRK und Mikrosatelliten-Stabilität (MSS). **Maßgeblich für das zu bewertende Anwendungsgebiet ist die Kohorte 2.** <u>Primäre Ziele:</u> • Bestimmung der ORR unter Nivolumab-Monotherapie, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Nivolumab in Kombination mit dem anti-LAG-3-Antikörper BMS-986016 bei Patienten mit metastasiertem MSI-H/dMMR-KRK • Bestimmung der ORR unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Nivolumab in Kombination mit Daratumumab bei Patienten mit metastasiertem Nicht-MSI-H-KRK <u>Sekundäre Ziele:</u> • Bestimmung der ORR basierend auf der Bewertung des BICR (*blinded independent radiology review committee)* unter Nivolumab-Monotherapie, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Nivolumab in Kombination mit dem anti-LAG-3-Antikörper BMS-986016 bei Patienten mit metastasiertem MSI-H/dMMR-KRK. • Bestimmung der ORR basierend auf der Bewertung des BICR unter Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Nivolumab in Kombination mit Daratumumab bei Patienten mit metastasiertem Nicht-MSI-H-KRK. • Bestimmung der Krankheitskontrollrate (*disease control rate*, DCR) unter Behandlung mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nivolumab alleine oder in Kombination bei Patienten mit metastasiertem KRK. Weitere Ziele: • Bestimmung des PFS, des OS, der Sicherheit und der Immunogenität unter Behandlung mit Nivolumab alleine oder in Kombination bei Patienten mit metastasiertem KRK. • Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des generellen Gesundheitsstatuses per EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D-5L. • Bestimmung des Zusammenhanges zwischen Biomarkern wie PD-L1 und der Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von metastasierten KRK-Patienten mit Nivolumab alleine oder in Kombination. • Bestimmung der Diskordanz zwischen wiederholtem und vorherigem MSI-Test. • Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) und die Untersuchung der Expositions-Reaktions-Beziehungen von Nivolumab alleine oder in Kombination. Hypothese: Die Behandlung mit Nivolumab als Monotherapie, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, Nivolumab in Kombination mit dem anti-LAG-3-Antikörper BMS-986016 oder Nivolumab in Kombination mit Daratumumab zeigt eine klinische Aktivität in Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem KRK.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	CA209-142 ist eine offene und multizentrische Phase-II-Kohortenstudie. Das Studiendesign der initialen Kohorte 1 (Nivolumab-Monotherapie) und 2 (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab) entspricht einem zweistufigen Simon-Design.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 01 (06.02.2014, Global):** Auf Ersuchen der Gesundheitsbehörden wurden die Einschlusskriterien für Patienten mit vorheriger (Chemo-)Therapie überarbeitet. **Amendment 02 (01.04.2014, FR):** Auf Empfehlung der französischen Gesundheitsbehörde wurde eine Urinanalyse (Proteinurea und Urinsedimente) nach den lokalen Standards vor der ersten Gabe des Studienarzneimittels eingeführt. **Amendment 03 (23.04.2014, Global):** Der Management-Algorithmus für die Unerwünschten Ereignisse wurde angepasst, um Konsistenz innerhalb

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		des Nivolumab-Studienprogramms herzustellen. Zudem wurde der Studientitel angepasst, um den Studienfokus auf die MSI-H-KRK-Population zu verdeutlichen. **Amendment 04 (10.06.2015, Global):** Der Zeitplan zur Erhebung von Biomarkern wurde an das Dosierungsschema für die kombinierte Verabreichung von Nivolumab und Ipilimumab angepasst. Ein zusätzlicher Anhang wurde eingefügt, in dem die Klassifikation des MSI-Status, das MSI-Testen per PCR und IHC sowie die Probenpriorisierung definiert werden. Weitere Anpassungen erfolgten im Sinne einer verbesserten Verständlichkeit des Protokolls. **Amendment 05 (10.08.2016, Global):** Mit diesem Amendment wurde eine weitere Kohorte zur Studie hinzugefügt: • Kohorte 3: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei unvorbehandelten Patienten mit metastasiertem KRK (1L MSI-H/dMMR) **Amendment 06 (11.08.2016, US; 0003, 0024):** Mit diesem Amendment wurde eine weitere Kohorte zur Studie hinzugefügt: • Kohorte 4: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Cobimetinib bei KRK-Patienten ohne MSI-H (2L+ MSS) **Amendment 07 (18.11.2016, US; 0003, 0024):** Dieses Zentren-spezifische Amendment bezieht sich auf die konforme Umsetzung des Sicherheitsmonitorings während der Behandlung mit Cobimetinib gemäß Fachinformation. Zusätzlich wurden weitere Ausschlusskriterien und Sicherheitseinschätzungen hinzugefügt. **Amendment 08 (28.11.2016, Global):** Mit diesem Amendment wurden zwei weitere Kohorten zur Studie hinzugefügt: • Kohorte 5: Nivolumab in Kombination mit anti-LAG3 (BMS-986016) bei KRK-Patienten mit MSI-H/dMMR (2L+ MSI-H/dMMR) • Kohorte 6: Nivolumab in Kombination mit Daratumumab bei KRK-Patienten ohne MSI-H (2L+ MSS) **Amendment 09 (19.04.2017, Global):** • Änderung der BMS-986016-Dosis von 80 mg auf 160 mg • Anpassungen, um das Daratumumab-Studienprogramm zu vereinheitlichen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Unterschriebene Einwilligungserklärung 2. Histologisch bestätigtes KRK

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Metastasiertes oder rezidiviertes KRK 4. MSI-H-Expression, bestätigt durch ein anerkanntes Labor 5. Vortherapien: a. Für mKRK-Patienten in den MSI-H-Kohorten: i. Progress während, nach oder Intoleranz gegenüber ≥ 1 Behandlungslinie in Bezug auf das metastasierte Behandlungsstadium, welche mindestens einen der folgenden Wirkstoffe enthalten muss: 1. Fluoropyrimidin 2. Oxaliplatin oder Irinotecan a. Oxaliplatin als adjuvante Chemotherapie gilt dann als Vortherapie, wenn der Patient während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beenden dieser Therapie einen Progress aufweist. ODER ii. Der Patient lehnt die Behandlung des metastasierten (Stadium IV) oder lokal fortgeschrittenen KRK mit einer Chemotherapie, dem Behandlungsstandard in diesem Tumorstadium, ab, obwohl der Arzt den Patienten über die Therapieoptionen informiert hat. Die Ablehnung ist gut dokumentiert. b. Für mKRK-Patienten in der Safety-Kohorte: i. Progress während, nach oder Intoleranz gegenüber der Behandlung mit zugelassenen Standardtherapien, welche

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens Fluoropyrimidin und Oxaliplatin oder Irinotecan sowie mindestens eines der folgenden Medikamente (soweit in den nationalen Leitlinien empfohlen) umfasste: Bevacizumab, Cetuximab oder Panitumumab (wenn KRAS-Wildtyp) und Regorafenib ODER ii. Der Patient lehnt die Behandlung des metastasierten (Stadium IV) oder lokal fortgeschrittenen KRK mit einer Chemotherapie, dem Behandlungsstandard in diesem Tumorstadium, ab, obwohl der Arzt den Patienten über die Therapieoptionen informiert hat. Die Ablehnung ist gut dokumentiert. c. Für Patienten in der Kohorte 3: Es darf keine Vortherapie in Bezug auf das mKRK stattgefunden haben. d. Für Patienten mit metastasiertem oder rezidiviertem KRK in der Kohorte 6: Progress während, nach oder Intoleranz gegenüber der Behandlung mit zugelassenen Standardtherapien, welche mindestens Fluoropyrimidin und Oxaliplatin oder Irinotecan umfasste. 6. Es muss eine messbare Erkrankung per RECIST 1.1 vorliegen. Patienten mit Läsionen in einem zuvor bestrahlten Feld, welches der einzige Ort einer messbaren Erkrankung ist, werden zur Aufnahme zugelassen. Voraussetzung: die Läsion(en) haben einen klaren Progress gezeigt und können akkurat gemessen werden. 7. Patienten, die einer Entnahme von Tumorgewebe zur Bestimmung der Expression von PD-L1 und anderer Biomarker zustimmen. 8. Patienten, die einen ECOG-Performance-Status zwischen 0 – 1 aufweisen. 9. Patienten, die eine vorherige palliative Strahlentherapie erhalten haben, müssen diese mindestens 2 Wochen vor der Verabreichung des Studienarzneimittels abgeschlossen haben. 10. Ein Screening der Laborwerte muss innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis-Verabreichung folgende Kriterien erfüllen: a. WBC ≥ 2000/µL b. Neutrophile ≥ 1500/µL c. Thrombozyten ≥ 100 × 10^3/µL

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		d. Hämoglobin > 9,0 g/dL e. Serum Kreatinin ≤ 1,5 × ULN oder Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 40 mL/min f. AST/ALT ≤ 3 × ULN g. Gesamt-Bilirubin ≤ 1,5 × ULN h. Kardiales Troponin T (cTnT) oder I (cTnI) ≤ 2 × institutionellen ULN. Patienten mit cTnT- oder cTnI-Werten zwischen > 1 – 2 × ULN werden eingeschlossen, wenn wiederholte Messungen innerhalb von 24 Stunden einen Wert von ≤ 1 ULN ergeben (nur Kohorte 5) 11. Auswurffraktion des linken Ventrikel ≥ 50 %, dokumentiert innerhalb von 6 Monaten ab Verabreichung des ersten Studienarzneimittels (nur Kohorte 5). 12. Wiedereinschluss: Diese Studie erlaubt den erneuten Einschluss von Patienten, die die Studie vor erfolgter Behandlung beendeten. Bei erneutem Einschluss ist eine erneute Einverständniserklärung des Patienten notwendig. Alter und Reproduktionsstatus: 1. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre 2. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Vorliegen eines negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests 24 Stunden vor Einnahme der ersten Studiendosis 3. Frauen dürfen nicht stillen 4. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses bis 5 Monate nach Behandlungsende (30 Tage zuzüglich 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation) 5. Bei Männern, die sexuellen Kontakt mit Frauen im gebärfähigen Alter haben: Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode vom Zeitpunkt der ersten Studiendosis bis 7 Monate nach Behandlungsende (90 Tage zuzüglich 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation) 6. Männer mit Azoospermie und Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht heterosexuell aktiv sind, sind von der Verpflichtung zur Verhütung ausgeschlossen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich trotzdem einem Schwangerschaftstest unterziehen 7. Während der Studienteilnahme und für weitere 3 Monate nach der letzten Dosis von Daratumumab dürfen Frauen keine Eizellspende zum Zwecke der Reproduktion vornehmen <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorerkrankungen: a. Aktive Hirn- oder leptomeningeale Metastasen, außer MRT-Aufnahmen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		belegen eine Progressionsfreiheit für mindestens 8 Wochen nach der letzten Behandlung und innerhalb der 28 Tage vor der Gabe der ersten Studiendosis. b. Alle schwerwiegenden und unkontrollierten medizinischen Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes zu einem erhöhten Risiko bei der Durchführung der Studie führen, die protokollgerechte Verabreichung der Studienmedikation verhindern oder die Interpretation der Studienresultate beeinträchtigen. c. Patienten mit aktiver maligner Erkrankung innerhalb der letzten 3 Jahre. d. Patienten mit einer aktiven, bekannten oder vermuteten Autoimmunerkrankung. Patienten mit Vitiligo, Diabetes mellitus Typ 1, Hypothyreose aufgrund einer Autoimmunerkrankung, die nur eine Hormonersatztherapie erfordert, Psoriasis, die keine systemische Behandlung erfordert, dürfen eingeschlossen werden. Patienten mit einer Erkrankung, von denen nicht erwartet wird, dass diese bei Fehlen eines externen Triggers nicht wiederkehren wird, dürfen ebenfalls eingeschlossen werden. e. Patienten mit einer Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg/Tag Prednison) oder anderer Immunsuppressiva innerhalb der 14 Tage vor der ersten Studienmedikation erfordert. Inhalative oder topische Steroide und Nebennierenersatzdosen > 10 mg Prednison-Äquivalente pro Tag sind erlaubt, wenn keine aktive Autoimmunerkrankung vorliegt. f. Vorherige Behandlung mit Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2, Anti-CTLA-4-Antikörpern oder jeglichen anderen Antikörpern oder Wirkstoffen, die spezifisch auf die T-Zell-Co-Stimulation oder Checkpoint-Signalwege zielen, einschließlich vorheriger Therapien mit Anti-Tumor-Impfstoffen oder anderer immunstimulierender Anti-Tumor-Wirkstoffe. g. Vorherige Behandlung mit Daratumumab oder anderen Anti-CD-38-Therapien. h. Behandlung mit jeglicher Chemotherapie, Strahlentherapie mit heilender Absicht, Biologika zur Krebsbehandlung oder einem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfpräparat innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienbehandlung. Patienten, die < 4 Wochen vor der Studienbehandlung mit zytotoxischen Wirkstoffen oder Prüfpräparaten behandelt wurden, können nach Absprache zwischen Prüfer und Sponsor für einen Studieneinschluss in Frage kommen, wenn die Toxizität der Vorbehandlung auf Grad 1 (NCI CTCAE Version 4) gesunken ist. Die vorherige palliative Strahlentherapie muss mindestens 2 Wochen vor Start der Studienmedikation abgeschlossen sein. i. Aktive neurologische Erkrankungen oder bestätigte Vorgeschichte einer Enzephalitis, Meningitis oder unkontrollierte Anfälle im Jahr vor der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme (nur für Kohorte 5). j. Unkontrollierte oder signifikante kardiovaskulären Erkrankungen inklusive, aber nicht beschränkt auf, nachfolgender (nur Kohorte 5): a) Myokardialer Infarkt (MI) oder Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke 6 Monate vor der Einverständniserklärung b) Unkontrollierte Angina innerhalb der letzten 3 Monate vor der Einverständniserklärung c) QT-Intervall > 480 ms d) Historisch bestätigtes Auftreten jeglicher klinisch signifikanter Arrhythmien oder anderer kardiovaskulärer Erkrankungen. e) Medizinische Vorgeschichte mit 2 oder mehr MI oder 2 oder mehr koronalen Revaskularisationen. f) Patienten mit Myokarditis, ungeachtet der Ätiologie. g) Tägliche Sauerstoffgabe, verursacht durch kardiovaskuläre Erkrankungen. k. Nur für Kohorte 6: h) Historisch belegte chronische obstruktive pulmonale Krankheit (COPD) der Stadien 3 oder 4.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		i) Eine moderate oder schwere persistente Asthma-Erkrankung in den letzten 2 Jahren oder unkontrolliertes Asthma jeglicher Klassifikation. j) Screening-12-Kanal-EKG mit einem korrigierten QT-Basisintervall von > 480 ms. k) Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 4 Wochen vor erster Gabe der Studienmedikation. *Physische und laboratorische Tests:* 1. Ein positiver Hepatitis-B- oder Hepatitis C-Virus-Test, der auf eine akute oder chronische Infektion hindeutet 2. Ein positiver HIV-Test oder das Vorliegen einer AIDS-Erkrankung. 3. Allergien oder Medikamentennebenwirkungen: a. vorangegangene allergische Reaktion auf jegliche monoklonale Antikörper b. vorangegangene allergische Reaktionen auf Bestandteile der Studienmedikation Reproduktionsstatus: 1. Gebärfähige Frauen, die schwanger sind bzw. stillen 2. Frauen mit einem positiven Schwangerschaftstest Andere: 1. Inhaftierte oder unfreiwillig gefangene Personen, die zwangsweise wegen einer physischen oder psychischen Krankheit inhaftiert wurden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 31 Zentren in 8 Ländern (Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Irland, Italien, Spanien, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Maßgeblich für das zu bewertende Anwendungsgebiet ist die Kohorte 2.** <u>Kohorte 1: Nivolumab-Monotherapie (2L+ MSI-H/dMMR):</u> • Patienten mit MSI-H/dMMR und ≥ 1 Vortherapien zur Behandlung des mKRK • Nivolumab 3 mg/kg alle 2 Wochen **<u>Kohort 2: Nivolumab + Ipilimumab (2L+ MSI-H/dMMR):</u>** • **Patienten mit MSI-H/dMMR und ≥ 1 Vortherapien zur Behandlung des mKRK** • **Nivolumab 3 mg/kg und Ipilimumab 1 mg/kg alle 3 Wochen für 4 Zyklen, anschließend Nivolumab 3 mg/kg alle 2 Wochen**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kohorte 3: Nivolumab + Ipilimumab (1L MSI-H/dMMR): • Patienten mit MSI-H/dMMR und ohne Vortherapie zur Behandlung des mKRK • Nivolumab 3 mg/kg alle 2 Wochen und Ipilimumab 1 mg/kg alle 6 Wochen Kohorte 4: Nivolumab + Ipilimumab + Cobimetinib (2L+ Nicht-MSI-H): • Patienten mit MSS und Vortherapie zur Behandlung des mKRK • Nivolumab 3 mg/kg alle 2 Wochen, Ipilimumab 1 mg/kg alle 6 Wochen und Cobimetinib 60 mg für 21 Tage on / 7 Tage off Kohorte 5: Nivolumab + BMS-986016 (2L MSI-H/dMMR): • Patienten mit MSI-H/dMMR und einer Vortherapie zur Behandlung des mKRK • 240 mg Nivolumab und BMS-986016 160 mg, jeweils alle zwei Wochen Kohorte 6: Nivolumab + Daratumumab (2L+ Nicht-MSI-H): • Patienten mit MSS und ≥ 1 Vortherapie zur Behandlung des mKRK • Ab Woche 3 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen, anschließend ab Woche 25 480 mg alle 4 Wochen • Kombiniert mit 16 mg/kg Daratumumab wöchentlich für die Wochen 1-8, anschließend alle zwei Wochen für die Wochen 9-24 und dann alle vier Wochen ab Woche 25 Sicherheitskohorte: Nivolumab + Ipilimumab (3L+ Nicht-MSH-H): • Patienten mit Nicht-MSI-H und ≥ 2 Vortherapien zur Behandlung des mKRK • Nivolumab 1 mg/kg und Ipilimumab 1 mg/kg Danach: Nivolumab 1 mg/kg und Ipilimumab 3 mg/kg ODER Nivolumab 3 mg/kg und Ipilimumab 1 mg/kg
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	Primärer Endpunkt: • ORR, bestimmt durch den Prüfarzt. Dabei gilt: o ORR wird definiert als die Anzahl der Patienten, die gemäß RECIST 1.1-Kriterien ein bestes Gesamtansprechen (*best overall response*, BOR) von entweder CR oder PR zeigen, geteilt durch die Anzahl der behandelten Patienten in der entsprechenden Kohorte. o ORR wird zudem durch die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR) charakterisiert, d. h. der Zeit vom

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ersten bestätigten Ansprechen (CR oder PR) bis zum Zeitpunkt, an dem ein Progress oder der Tod eintritt. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • ORR, bestimmt durch ein BICR • Bestimmung der Krankheitskontrollrate (*disease control rate*, DCR) <u>Explorative Endpunkte:</u> • Sicherheit und Verträglichkeit: o Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), UE, die zum Studienabbruch führten, Laborwertabnormalitäten • Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS) • Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) • Bestimmung der Immunogenität (Serum-ADA (*anti-drug antibodies*), neutralisierende ADA) • Zusammenhang zwischen Biomarkern im peripheren Blut bzw. Tumorgewebe und Sicherheit bzw. Wirksamkeit • MSI-Diskordanz • Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach QLQ-C30 • Globaler Gesundheitszustand nach EQ-5D
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Amendment 01 (06.02.2014):** Klarstellung eines explorativen Endpunkts für Patienten in der Non-MSI-H-Population, die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt werden. **Amendment 04 (10.06.2015):** Explorative Endpunkte, die auf IRRC-Bewertungen basierten, wurden entfernt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Kohorte 1 und Kohorte 2: Für diese Kohorten wurde auf Basis des zweistufigen Simon-Studiendesign und der Nullhypothese einer ORR von ≤ 30 % eine Fallzahl von 48 Patienten pro Kohorte bestimmt, so dass bei einer wahren ORR von 52 % in jedem Behandlungsarm eine einseitige Typ-I-Fehlerrate von 5 % und eine Power von 90 % erzielt werden kann. • Kohorte 3: Fallzahl unabhängig von den Überlegungen zur statistischen Power. Es wurde eine Fallzahl von 30 Patienten bestimmt, um eine ORR von 45 bis 65 % präzise abschätzen zu können.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kohorte 4: Fallzahl unabhängig von den Überlegungen zur statistischen Power. Es wurde eine Fallzahl von 30 Patienten bestimmt, um eine ORR von 13 bis 37 % präzise abschätzen zu können. Es wird zudem davon ausgegangen, dass diese Kohorte mindestens zehn Patienten mit mutiertem KRAS-Status umfasst. • Kohorte 5: Fallzahl unabhängig von den Überlegungen zur statistischen Power. Es wurde eine Fallzahl von 40 Patienten bestimmt, um bei 16 Respondern eine Hintergrund-ORR von 23 % außerhalb eines zweiseitigen 95 %-KI ausschließen zu können. • Kohorte 6: Fallzahl unabhängig von den Überlegungen zur statistischen Power. Es wurde eine Fallzahl von 40 Patienten bestimmt, um bei 6 Respondern eine Hintergrund-ORR von 5 % außerhalb eines zweiseitigen 95 %-KI ausschließen zu können. • Sicherheitskohorte: Fallzahl unabhängig von den Überlegungen zur statistischen Power und abhängig von der beobachteten Toxizität.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Zwischenanalysen:</u> • Interimsanalyse vom 23.10.2017 basierend auf dem Datenstand zum 18. August 2017 • Datenschnitt im Oktober 2020 für die Zulassung, Basis für die frühe Nutzenbewertung <u>Kriterien für einen Studienabbruch:</u> Patienten verbleiben in der Studie, bis eines der folgenden Kriterien eintritt: • Progression der Erkrankung • Nicht-tolerierbare Toxizität • Widerruf der Einwilligung • Maximaler Behandlungserfolg, d. h. o Maximaler Behandlungserfolg nach Meinung des Prüfarztes UND o Mindestens 12 Monate Weiterbehandlung ab dem Datum des ersten Ansprechens (CR oder PR) UND o Ein Behandlungszeitraum von mindestens 24 Monaten zwischen der ersten Studiendosis und dem Studienabbruch aufgrund des maximalen Behandlungserfolges UND o Kein Progress seit Woche 12 der Studienbehandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Das Ende der Studie erreicht ist.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
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	Nicht zutreffend.
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?	Nicht zutreffend.
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?	Es handelt sich um eine offene Studie, eine Verblindung fand nicht statt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation für Kohorte 2:** • *All Enrolled Subjects*: Alle Patienten, die eine Einwilligungserklärung unterschrieben haben und im Interactive Voice Response System (IVRS) registriert wurden. • *All Combination Subjects*: Alle Patienten (MSI-H oder Nicht-MSI-H), denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde. • *All Combination Treated Subjects*: Alle MSI-H-Patienten, denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde. • *All Combination Treated Subjects with Prior 5FU-Oxaliplatin-Irinotecan*: Eine Subpopulation der *All Combination Treated Subjects*-Population, die als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vorangegangene Therapie 5FU-Oxa-Iri erhalten hat. • *All BICR Response Evaluable Subjects*: Eine Subpopulation der *All Combination Treated Subjects*-Population, für die zur Baseline und mindestens einem weiteren Studienzeitpunkt auswertbare Tumormessungen per BICR vorliegen. • *All Investigator Response Evaluable Subjects*: Eine Subpopulation der *All Combination Treated Subjects*-Population, für die zur Baseline und mindestens einem weiteren Studienzeitpunkt auswertbare Tumormessungen per Prüfarzt vorliegen. • *All PK Subjects*: Alle Patienten der *Combination Treated Subjects*-Population, für die Daten zum zeitlichen Verlauf der Serumkonzentration vorliegen. • *All Immunogenicity Subjects*: Alle mit Nivolumab + Ipilimumab-behandelten Patienten, für die zur Baseline und mindestens einem weiteren Studienzeitpunkt eine ADA-Auswertung vorliegt. • *All PD-L1 Tested Subjects*: Alle Patienten der *Combination Treated Subjects*-Population, für die zur Bestimmung der PD-L1-Expression eine Tumorgewebeprobe vorliegt. • *All PD-L1 Evaluable Subjects*: Alle Patienten der *Combination Treated Subjects*-Population, für die zur Baseline eine quantifizierbare PD-L1-Expression messbar ist. • *All Biomarker Subjects*: Alle Patienten der *Combination Treated Subjects*-Population, für die Biomarker-Daten vorliegen. • *All Outcomes Research Subjects*: Alle Patienten der *Combination Treated Subjects*-Population, für die zur Baseline und mindestens einen darauffolgenden Zeitpunkt Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 und EQ-5D vorliegen. **Statistische Methoden:** Primärer Endpunkt: • Für jede Kohorte wird ein Schätzer für das ORR mit einem zweiseitigen 90 %-KI nach Atkinson und Brown bestimmt. Übersteigt die Patientenzahl die ursprünglich geplante Fallzahl, wird ein 95 %-KI nach Clopper-Pearson bestimmt. • DOR wird für alle Patienten mit bestätigter PR oder CR nach der Kaplan-Meier-Schätzer-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Methode bestimmt. Der Median des DOR wird mit einem zweiseitigen 95 %-KI (beruhend auf einer log-log-Transformation) bestimmt. • Die Rate für das komplette Ansprechen (*complete response rate*, CRR) und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI werden nach Clopper-Pearson bestimmt. Sekundärer Endpunkt: • Die Auswertung des sekundären Endpunkts erfolgt gemäß den Angaben zum primären Endpunkt. Explorative Endpunkte: • PFS und OS werden für jede Kohorte nach der Kaplan-Meier-Schätzer-Methode bestimmt. Die Mediane für PFS und OS werden mit einem zweiseitigen 95 %-KI (beruhend auf einer log-log-Transformation) bestimmt. Sicherheitsanalyse: • UE und SUE werden gemäß Kriterien der NCI CTCAE Version 4.0 und MedDRA kategorisiert. Weitere Analysen: • Die Ergebnisse für den EQ 5D und den EORTC QLQ-C30 werden für jede Kohorte durch eine deskriptive Statistik zusammengefasst. • Die Immunogenität wird anhand des ADA-Status im Vergleich zur Baseline berichtet. Im Fall einer Re-Initiierung der Behandlung werden die Endpunkte entsprechend der obigen Angaben ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht zutreffend.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 29.05.2015 (first patient first visit) Studienende: Die Studie ist noch nicht beendet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

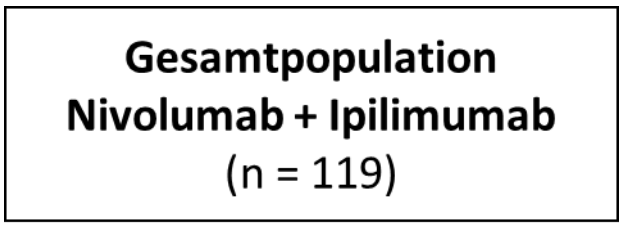


Abbildung 4-49 (Anhang): Flow-Chart für die Studie CA209-142

Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-6EP

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie CA209-6EP wurde für die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Anwendungsgebiet des MSI-H oder dMMR mKRK mit dem Ziel durchgeführt, das in der Studie CA209-142 bestimmte Gesamtüberleben (OS) mit einer Real-World-Kohorte zu vergleichen, die eine patientenindividuelle Therapie als zVT abbildet.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	In CA209-6EP wurde ein adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator durchgeführt. Dabei werden für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) die folgenden Kohorten gegenübergestellt: Studienarm A (CA209-142, Kohorte 2): Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, 119 Patienten Studienarm B (Flatiron Health-Real-World-Kohorte, Daten aus der Flatiron Health-Datenbank extrahiert): Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, 146 Patienten
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**CA209-142:** Einschlusskriterien: 1. Unterschriebene Einwilligungserklärung 2. Histologisch bestätigtes KRK 3. Metastasiertes oder rezidiviertes KRK 4. MSI-H-Expression, bestätigt durch ein anerkanntes Labor 5. Vortherapien: a. Für mKRK-Patienten in den MSI-H-Kohorten: i. Progress während, nach oder Intoleranz gegenüber ≥ 1 Behandlungslinie in Bezug auf das metastasierte Behandlungsstadium, welche mindestens einen der folgenden Wirkstoffe enthalten muss: 1. Fluoropyrimidin 2. Oxaliplatin oder Irinotecan

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		a. Oxaliplatin als adjuvante Chemotherapie gilt dann als Vortherapie, wenn der Patient während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beenden dieser Therapie einen Progress aufweist. ODER ii. Der Patient lehnt die Behandlung des metastasierten (Stadium IV) oder lokal fortgeschrittenen KRK mit einer Chemotherapie, dem Behandlungsstandard in diesem Tumorstadium, ab, obwohl der Arzt den Patienten über die Therapieoptionen informiert hat. Die Ablehnung ist gut dokumentiert. b. Für mKRK-Patienten in der Safety-Kohorte: i. Progress während, nach oder Intoleranz gegenüber der Behandlung mit zugelassenen Standardtherapien, welche mindestens Fluoropyrimidin und Oxaliplatin oder Irinotecan sowie mindestens eines der folgenden Medikamente (soweit in den nationalen Leitlinien empfohlen) umfasste: Bevacizumab, Cetuximab oder Panitumumab (wenn KRAS- Wildtyp) und Regorafenib ODER ii. Der Patient lehnt die Behandlung des metastasierten (Stadium IV) oder lokal fortgeschrittenen KRK mit einer Chemotherapie, dem Behandlungsstandard in diesem Tumorstadium, ab, obwohl der Arzt den Patienten über die Therapieoptionen informiert hat.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Ablehnung ist gut dokumentiert. c. Für Patienten in der Kohorte 3: Es darf keine Vortherapie in Bezug auf das mKRK stattgefunden haben. d. Für Patienten mit metastasiertem oder rezidiviertem KRK in der Kohorte 6: Progress während, nach oder Intoleranz gegenüber der Behandlung mit zugelassenen Standardtherapien, welche mindestens Fluoropyrimidin und Oxaliplatin oder Irinotecan umfasste. 6. Es muss eine messbare Erkrankung per RECIST 1.1 vorliegen. Patienten mit Läsionen in einem zuvor bestrahlten Feld, welches der einzige Ort einer messbaren Erkrankung ist, werden zur Aufnahme zugelassen. Voraussetzung: die Läsion(en) haben einen klaren Progress gezeigt und können akkurat gemessen werden. 7. Patienten, die einer Entnahme von Tumorgewebe zur Bestimmung der Expression von PD-L1 und anderer Biomarker zustimmen. 8. Patienten, die einen ECOG-Performance-Status zwischen 0 – 1 aufweisen. 9. Patienten, die eine vorherige palliative Strahlentherapie erhalten haben, müssen diese mindestens 2 Wochen vor der Verabreichung des Studienarzneimittels abgeschlossen haben. 10. Ein Screening der Laborwerte muss innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis-Verabreichung folgende Kriterien erfüllen: a. WBC ≥ 2000/µL b. Neutrophile ≥ 1500/µL c. Thrombozyten ≥ 100 × 10^3/µL d. Hämoglobin > 9,0 g/dL e. Serum Kreatinin ≤ 1,5 × ULN oder Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 40 mL/min f. AST/ALT ≤ 3 × ULN g. Gesamt-Bilirubin ≤ 1,5 × ULN h. Kardiales Troponin T (cTnT) oder I (cTnI) ≤ 2 × institutionellen ULN. Patienten mit cTnT- oder cTnI-Werten zwischen > 1 – 2 × ULN werden eingeschlossen, wenn wiederholte Messungen innerhalb von 24 Stunden einen Wert von ≤ 1 ULN ergeben (nur Kohorte 5) 11. Auswurffraktion des linken Ventrikel ≥ 50 %, dokumentiert innerhalb von 6 Monaten ab Verabreichung des ersten Studienarzneimittels (nur Kohorte 5). 12. Wiedereinschluss: Diese Studie erlaubt den erneuten Einschluss von Patienten, die die Studie vor erfolgter Behandlung beendeten. Bei erneutem Einschluss ist eine erneute Einverständniserklärung des Patienten notwendig.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alter und Reproduktionsstatus: 13. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre 14. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Vorliegen eines negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests 24 Stunden vor Einnahme der ersten Studiendosis 15. Frauen dürfen nicht stillen 16. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses bis 5 Monate nach Behandlungsende (30 Tage zuzüglich 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation) 17. Bei Männern, die sexuellen Kontakt mit Frauen im gebärfähigen Alter haben: Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode vom Zeitpunkt der ersten Studiendosis bis 7 Monate nach Behandlungsende (90 Tage zuzüglich 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation) 18. Männer mit Azoospermie und Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht heterosexuell aktiv sind, sind von der Verpflichtung zur Verhütung ausgeschlossen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich trotzdem einem Schwangerschaftstest unterziehen 19. Während der Studienteilnahme und für weitere 3 Monate nach der letzten Dosis von Daratumumab dürfen Frauen keine Eizellspende zum Zwecke der Reproduktion vornehmen <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorerkrankungen: a. Aktive Hirn- oder leptomeningeale Metastasen, außer MRT-Aufnahmen belegen eine Progressionsfreiheit für mindestens 8 Wochen nach der letzten Behandlung und innerhalb der 28 Tage vor der Gabe der ersten Studiendosis. b. Alle schwerwiegenden und unkontrollierten medizinischen Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes zu einem erhöhten Risiko bei der Durchführung der Studie führen, die protokollgerechte Verabreichung der Studienmedikation verhindern oder die Interpretation der Studienresultate beeinträchtigen. c. Patienten mit aktiver maligner Erkrankung innerhalb der letzten 3 Jahre. d. Patienten mit einer aktiven, bekannten oder vermuteten Autoimmunerkrankung. Patienten mit Vitiligo, Diabetes mellitus Typ 1, Hypothyreose aufgrund einer Autoimmunerkrankung, die nur eine Hormonersatztherapie erfordert, Psoriasis, die keine systemische Behandlung erfordert, dürfen eingeschlossen werden. Patienten mit einer Erkrankung, von denen nicht erwartet wird, dass diese bei Fehlen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eines externen Triggers nicht wiederkehren wird, dürfen ebenfalls eingeschlossen werden. e. Patienten mit einer Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg/Tag Prednison) oder anderer Immunsuppressiva innerhalb der 14 Tage vor der ersten Studienmedikation erfordert. Inhalative oder topische Steroide und Nebennierenersatzdosen > 10 mg Prednison-Äquivalente pro Tag sind erlaubt, wenn keine aktive Autoimmunerkrankung vorliegt. f. Vorherige Behandlung mit Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2, Anti-CTLA-4-Antikörpern oder jeglichen anderen Antikörpern oder Wirkstoffen, die spezifisch auf die T-Zell-Co-Stimulation oder Checkpoint-Signalwege zielen, einschließlich vorheriger Therapien mit Anti-Tumor-Impfstoffen oder anderer immunstimulierender Anti-Tumor-Wirkstoffe. g. Vorherige Behandlung mit Daratumumab oder anderen Anti-CD-38-Therapien. i.Behandlung mit jeglicher Chemotherapie, Strahlentherapie mit heilender Absicht, Biologika zur Krebsbehandlung oder einem Prüfpräparat innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienbehandlung. Patienten, die < 4 Wochen vor der Studienbehandlung mit zytotoxischen Wirkstoffen oder Prüfpräparaten behandelt wurden, können nach Absprache zwischen Prüfer und Sponsor für einen Studieneinschluss in Frage kommen, wenn die Toxizität der Vorbehandlung auf Grad 1 (NCI CTCAE Version 4) gesunken ist. Die vorherige palliative Strahlentherapie muss mindestens 2 Wochen vor Start der Studienmedikation abgeschlossen sein. l. Aktive neurologische Erkrankungen oder bestätigte Vorgeschichte einer Enzephalitis, Meningitis oder unkontrollierte Anfälle im Jahr vor der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme (nur für Kohorte 5). m. Unkontrollierte oder signifikante kardiovaskulären Erkrankungen inklusive, aber nicht beschränkt auf, nachfolgender (nur Kohorte 5): a) Myokardialer Infarkt (MI) oder Schlaganfall/transitorische

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ischämische Attacke 6 Monate vor der Einverständniserklärung b) Unkontrollierte Angina innerhalb der letzten 3 Monate vor der Einverständniserklärung c) QT-Intervall > 480 ms d) Historisch bestätigtes Auftreten jeglicher klinisch signifikanter Arrhythmien oder anderer kardiovaskulärer Erkrankungen. e) Medizinische Vorgeschichte mit 2 oder mehr MI oder 2 oder mehr koronalen Revaskularisationen. f) Patienten mit Myokarditis, ungeachtet der Ätiologie. g) Tägliche Sauerstoffgabe, verursacht durch kardiovaskuläre Erkrankungen. n. Nur für Kohorte 6: h) Historisch belegte chronische obstruktive pulmonale Krankheit (COPD) der Stadien 3 oder 4. i) Eine moderate oder schwere persistente Asthma-Erkrankung in den letzten 2 Jahren oder unkontrolliertes Asthma jeglicher Klassifikation. j) Screening-12-Kanal-EKG mit einem korrigierten QT-Basisintervall von > 480 ms. k) Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 4 Wochen vor erster Gabe der Studienmedikation. *Physische und laboratorische Tests:* 2. Ein positiver Hepatitis-B- oder Hepatitis C-Virus-Test, der auf eine akute oder chronische Infektion hindeutet 3. Ein positiver HIV-Test oder das Vorliegen einer AIDS-Erkrankung. 4. Allergien oder Medikamentennebenwirkungen: c. vorangegangene allergische Reaktion auf jegliche monoklonale Antikörper d. vorangegangene allergische Reaktionen auf Bestandteile der Studienmedikation Reproduktionsstatus: 5. Gebärfähige Frauen, die schwanger sind bzw. stillen 6. Frauen mit einem positiven Schwangerschaftstest Andere: 7. Inhaftierte oder unfreiwillig gefangene Personen, die zwangsweise wegen einer physischen oder psychischen Krankheit inhaftiert wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		CA209-6EP: Einschlusskriterien: 1. ≥ 18 Jahre zum Indexdatum 2. mKRK-Patienten in der Flatiron Health-Datenbank gemäß a. diagnostiziert mit KRK ([ICD-9] 153.x oder 154.x oder [ICD-10] C18x oder C19x oder C20x oder C21x) b. Pathologie in Einklang mit KRK c. Nachweis eines Stadium IV oder wiederkehrenden mKRK, diagnostiziert an oder nach dem 1.1.2013 3. Patienten mit MSI-H und/oder dMMR 4. Patienten mit ECOG-Performance-Status von 0-1 5. Patienten, die nach einer Vortherapie mit mindestens a. Fluoropyrimidin und b. Oxaliplatin oder Irinotecan eine weitere Therapie erhalten haben. Ausschlusskriterien: 1. Patienten, die in der Erst- oder Zweitlinie eine immunonkologische Therapie zur Behandlung des mKRK erhalten haben 2. Patienten, die vor dem Indexdatum im Rahmen einer klinischen Studie behandelt wurden 3. Aktive Hirnmetastasen oder leptomenigeale Metastasen 4. Patienten mit aktiver, bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie CA209-6EP wurde von BMS mit Studiendaten, die in den USA, Australien und Europa erhoben wurden, durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Studienarm A: **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab** Alle drei Wochen für 4 Dosen: Nivolumab (3 mg/kg) über 60 Minuten in Kombination mit Ipilimumab (1 mg/kg) über 90 Minuten, beide intravenös (i. v.) verabreicht Anschließend alle zwei Wochen, bis zum Progress: Nivolumab (3 mg/kg) über 30 Minuten i. v. verabreicht Studienarm B:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes Alle zum Indexdatum verabreichten Therapien sind Tabelle 4-92 zu entnehmen.
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	Endpunkt: Gesamtüberleben In der Studie CA204-6EP wurden die beiden folgenden Definitionen für das Gesamtüberleben verwendet: CA209-142-Kohorte: Mortalität im Sinne von **Gesamtüberleben (OS)** ist definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Todesdatum. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass sie noch am Leben waren. Das OS wurde kontinuierlich während der Behandlung mit der Studienmedikation und nach Beendigung der Behandlung (alle drei Monate entweder persönlich oder per Telefon) überwacht. Flatiron Health-Real-World-Kohorte: Das **Gesamtüberleben (OS)** ist in der Flatiron Health-Real-World-Kohorte definiert als die Zeit vom Indexdatum bis zum Datum des Todes aus jeglichem Grund. Das Indexdatum ist dabei der Zeitpunkt, an dem nach Erhalt von ≥ 1 Vortherapien gemäß Einschlusskriterien die Gabe der nächsten Therapie initiiert wurde. Patienten, die noch leben und Patienten, die für die Nachverfolgung verloren gegangen sind, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass sie noch am Leben waren. Patienten, die mit einer immunonkologischen Therapie oder einem experimentellen Wirkstoff im Rahmen einer klinischen Studie behandelt wurden, wurden am Datum zensiert, an dem der entsprechende Wirkstoff verabreicht wurde. Weitere Endpunkte wurden in CA209-6EP nicht ausgewertet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht zutreffend.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
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	Nicht zutreffend.
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?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	Nicht zutreffend.
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?	CA209-142 basiert auf einer offenen Kohortenstudie (CA209-142) und Real-World-Daten aus der Flatiron Health-Datenbank. In beiden Fällen waren weder Patienten noch Prüfärzte verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Bei CA209-6EP wurden die folgenden Auswertungen durchgeführt: • Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die ein Ereignis aufweisen oder zensiert wurden. • Das Gesamtüberleben wird in jeder Kohorte durch die Kaplan-Meier-Methode bestimmt (medianes Gesamtüberleben und das korrespondierende 95 %-Konfidenzintervall, Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten und Kaplan-Meier-Plots). Das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall wird auf Grundlage der Greenwood-Formel für Varianz-Ableitung und log-log-Transformationen für die Überlebenden-Funktion berechnet. • Ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem Behandlungsindikator (CA209-142-Kohorte: ja vs. nein) als unabhängige Variable wird angewendet und das Hazard Ratio, das 95 %-Konfidenzintervall

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und der p-Wert berichtet. Eine Kovarianz-Matrix wird gemäß Lin und Wei (1989) für die Propensity-Score-Modelle angewendet. Die **Hauptanalyse** bezieht sich auf alle Patienten, die durch die beiden Kohorten in den indirekten Vergleich eingebracht wurden, d. h. 119 Patienten aus der CA209-142-Kohorte und 146 Patienten aus der Flatiron Health-Real-World-Kohorte. Diese wurden mittels ***Inverse probability of treatment weighting*** (IPTW) adjustiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Neben der Adjustierung durch IPTW wurden in Studie CA209-6EP die folgenden Methoden als Sensitivitätsanalysen angewendet: • ein nicht-adjustierter Vergleich in Form eines univariaten Regressionsmodells (naiver Vergleich) • ein multivariates Regressionsmodell mit Confounder-Adjustierung • Propensity-Score-Matching • IPTW-Modell auf Basis einer Complete Cases-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten in beiden Behandlungsarmen mit vollständigen Angaben zu den Confoundern • IPTW-Modell mit abweichender Zensierungsregel: Es wurde darauf verzichtet, Patienten, die nach dem Indexdatum eine immunonkologische Behandlung erhielten, zu zensieren. • nicht-adjustierter Vergleich in Form eines univariaten Regressionsmodells (naiver Vergleich) mit abweichender Zensierungsregel (s. oben) • Propensity-Score-Matching mit abweichender Zensierungsregel (s. oben)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Nicht zutreffend. b) Nicht zutreffend. c) Studienarm A: 119 Patienten Studienarm B: 146 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienarm A: Daten basieren auf einem Datenschnitt aus Oktober 2020. Die beobachteten Patienten wurden in den Jahren 2015 und 2016 in die Studie CA209-142 eingeschlossen. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Studienarm B: Daten basieren auf einem Datenschnitt aus Januar 2021 Die beobachteten Patienten wurden in den Jahren 2013 und 2021 in die Flatiron Health-Datenbank eingeschlossen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

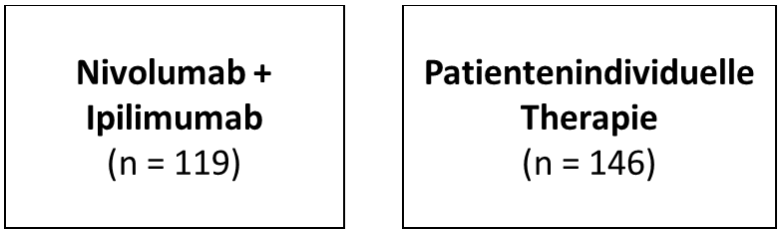


Abbildung 4-50 (Anhang): Flow-Chart der Studie CA209-6EP

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ML18147

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie ML18147 dient der Bewertung der Wirksamkeit der fortgesetzten Therapie mit Bevacizumab nach Progress während der Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, insbesondere im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Bevacizumab (2,5 mg/kg/Woche) in Kombination mit einer Standard-Zweitlinien-Chemotherapie wurde dabei mit einer Zweitlinien-Chemotherapie alleine verglichen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	ML18147 ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, prospektive Phase-III Open-Label Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Studienarme Bevacizumab zusätzlich zu einer Zweitlinien-Chemotherapie bzw. Zweitlinien-Chemotherapie alleine.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	• Änderung des primären Endpunktes von progressionsfreiem Überleben zum Gesamtüberleben • Erhöhung der Stichprobengröße von 572 auf 810 Patienten um eine ausreichende Beurteilung des Gesamtüberleben zu ermöglichen • Zusätzliche Studienzentren wurden eingeschlossen • Kriterien für die Randomisierungsstratifizierung wurden geändert
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten im Alter ab 18 Jahren und unterschriebener Einverständniserklärung • Patienten mit diagnostisch bestätigtem, messbaren, metastasiertem Kolorektalkarzinom • Patienten mit bestätigtem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Status 0-2 • Patienten mit einer Tumorerkrankung nach RECIST, von einem Untersucher bis zu 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung bestätigt • Patienten, welche zuvor mit Bevacizumab zusätzlich zu einer Erstlinien-Chemotherapie einschließlich eines Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan behandelt wurden und nicht für eine primäre Metastasektomie in Frage kommen <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit einer progressiven Erkrankung für mehr als 3 Monate nach der letzten Bevacizumab-Verabreichung und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einem PFS unter Erstlinien-Chemotherapie von weniger als 3 Monaten • Patienten, die weniger als 3 Monate kontinuierliche First-Line Bevacizumab-Behandlung erhalten hatten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie AIO KRK 0504 wurde im Jahr 2006 durch die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in Deutschland und Österreich initiiert. Im Jahr 2008 wurde die Studie an Roche transferiert, um weitere Länder einzuschließen und die Rekrutierung zu beschleunigen. Die Studie wurde unter dem Namen ML18147 weitergeführt. Insgesamt wurde die Studie an 220 Studienorten in 15 Ländern (Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Dänemark, Estland, Finnland, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Norwegen, Portugal, Spanien, Saudi-Arabien, Schweden und Schweiz) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf zwei Behandlungsarme aufgeteilt: • Fluorouracil (Infusion oder Bolus) oder Capecitabin (oral) nach Ermessen des Prüfarztes) + Irinotecan oder Oxaliplatin + Bevacizumab in einer Dosierung von 2,5 mg/kg/Woche (entweder 5 mg/kg alle 2 Wochen oder 7,5 mg/kg alle 3 Wochen, jeweils intravenös) • Fluorouracil (Infusion oder Bolus) oder Capecitabin (oral) nach Ermessen des Prüfarztes) + Irinotecan oder Oxaliplatin Die Wahl der Zweitlinien-Chemotherapie erfolgte in Abhängigkeit von angewendeten Erstlinien-Regime, so dass Patienten, die in der Erstlinie Oxaliplatin bekamen, in der Zweitlinie mit Irinotecan behandelt wurden und umgekehrt. Alle Standard-Zweitlinien-Behandlungen auf Basis von Fluoropyrimidinen plus Oxaliplatin oder Irinotecan waren erlaubt. Die Behandlung wurde bis zum Progess, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Wunsch des Patienten auf Therapieabbruch fortgeführt. Eine Dosisreduktion von Bevacizumab war nicht erlaubt. Modifikationen des Chemotherapieregimes erfolgten in Abhängigkeit von systemischen Toxizitäten und gemaäßt den örtlichen Regularien. Im Fall von Toxizität-abhängigen Dosisreduktionen der Chemotherapie war eine Re-Eskalation nicht erlaubt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** • Gesamtüberleben (OS), definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** • Progressionsfreies Überleben, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogress bzw. Tod aus jeglicher Ursache

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Gesamtüberleben, definiert als die Zeit zwischen Start der Erstlinienbehandlung und dem Tod aus jeglicher Ursache • Bestes Gesamtansprechen gemäßt RECIST 1.0 • Behandlungsbedingtes progressionsfreies Überleben, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dokumentiertem Krankheitsprogres oder oder Tod, aber nur bei Auftreten innerhalb der 28 Tage nach der letzten bestätigten Dosis • Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse, Laborparameter) • Krankheitskontrolle (komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung) gemäß RECIST (post hoc) • OS und PFS gemäß KRAS-Mustationsstatus **Erhebungszeitpunkte:** Untersuchungen des Tumorstatus in den 28 Tagen vor Beginn der Studie (gemäß RECIST-Kriterien mit spiralem oder konventionellem CT, Radiographie oder MRT), danach alle 8-9 Wochen bis zum Auftreten eines Progress. Follow-up bezüglich des Gesamtüberlebens, nachfolgender Krebsmedikation und dem Auftreten schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse von Patienten, die die Behandlung vor Progress abbrachen oder die Behandlung vollständig beendeten, erfolgte alle 3 Monate. Erhebung (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse erfolgte kontinuierlich (zum ersten Behandlungszyklus, vor jedem nachfolgenden Zyklus und am Ende der Behandlung).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie AIO KRK 0504 war mit 80 % gepowert, um eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zum Zeitpunkt von 6 Monaten von 25 % zu 37,5 % erkennen zu können (bei einem 5 %-igen Typ 1-Fehler, exponentiellen, progressionsfreien Überlebenskurven, 3 Jahre Rekrutierungsphase und einem Follow-Up von mindestens einem Jahr oder bis zum Auftreten einer Progression und progressionsfreiem Überleben von 6 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe von 25 %). ML18147 wurde konzipiert, um eine 30 %-ige Verbesserung (HR 0,77) im medianen Gesamtüberleben bei einer 90 %-igen Power unter der Annahme festzustellen, dass in der Chemotherapie-Gruppe ein 10-monatiges medianen Überleben beobachtet wird. Es bedurfte daher einer Rekrutierung von 810 Patienten, um die 613 Ereignisse für die primäre Analyse abdecken zu können.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen	Nicht bekannt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	AIO KRK 0504: Verwendung einer zentralen Fax-Randomisierung. ML18147: Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive-Voice-System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zentrale Randomisierung (zufällig permutierte, stratifizierte Blöcke) im Verhältnis 1:1 (Stratifizierung: Chemotherapie Irinocetan-basiert oder Chemotherapie Oxaliplatin-basiert, Köhne Score 0-2 vs. 3 oder 4). Nach Transfer zu Roche wurden Patienten mit einer stratifizierten Randomisierung nach Pocock und Simon randomisiert (Stratifizierung: Irinocetan-basiert vs. Oxaliplatin-basiert, <9 Monate progressionsfreies Überleben vs. >9 Monate progressionsfreies Überleben in der Erstlinienbehandlung, Zeit von der letzten Bevacizumab-Dosis <42 Tage vs. > 42 Tage, ECOG-Performance-Status 0 oder 1 vs. 2. Für die Zusammenführung der Daten von ML18147 und AIO KRK0504 wurden gleiche Stratifizierungsfaktoren verwendet.
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	AIO KRK 0504: Verwendung einer zentralen Fax-Randomisierung ML18147: Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive-Voice-System (IVRS). Das statistische und klinische Studienpersonal bei Roche war während der Studie und bis zum Database-Lock verblindet. Management der Daten durch ein unverblindetes Statistik-Team (Chiltern International, Slough, UK).
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?	Identifikationsnummern der Patienten wurden automatisch von dem Fax bzw. IVRS-System vergeben.

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 Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter des Sponsors, der Prüfzentren und der CRO, mit Ausnahme der Mitarbeiter des Datenmanagement- bzw. statistischen Teams (Chiltern International, Slough, UK).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Die primäre Wirksamkeitsanalyse (Gesamtüberleben) wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, hierbei wurden nach Anweisung durch die FDA nicht-stratifizierte Log-Rang-Tests verwendet. Eine ebenfalls nicht-stratifiziertes Cox-Regressionsmodell wurde verwendet, um das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben zu berechnen, die nicht-stratifizierten Log-Rang-Tests für die Berechnung von Unterschieden. Nicht-stratifizierte Log-Rang-Tests wurden zudem für die Analyse des progressionsfreien Überlebens, des progressionsfreien Überlebens während der Behandlung und des progressionsfreien Überlebens nach Beginn der Erstlinienbehandlung vernwendet, Cox-Regressionsmodelle für die Generierung von Hazard Ratios. **Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:** Nicht-stratifizierte Cox-Regressionsmodelle wurden für die Generierung von Hazard Ratios und korrespondierende Konfidenzintervalle (95 %) für alle sekundären Endpunkte, Subgruppenanalysen und explorative Analysen nach KRAS-Status angewendet. Nicht-stratifizierte χ^2 Tests wurden für Unterschiede zwischen den Gruppen, für das Gesamtansprechen und die Post hoc-Analyse der Krankheitskontrolle verwendet. Die Analysen wurden mit dem SAS durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: Geschlecht, Alter, ECOG-Performance-Status, progressionsfreies Überleben während der Erstlinienbehandlung, Art der Erstlinienbehandlung, Zeit seit letzter Bevacizumab-Gabe, Lebermetastasen, Zahl der Organe mit Metastasten, KRAS-Status.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Chemotherapie: a) 411 b) 411 c) 410 Chemotherapie + Bevacizumab a) 409 b) 409 c) 409
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 01.02.2006 Studienende (letzte Visite des letzten Patienten): 09.06.2010 Cut-Off der Daten: 31.05.2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

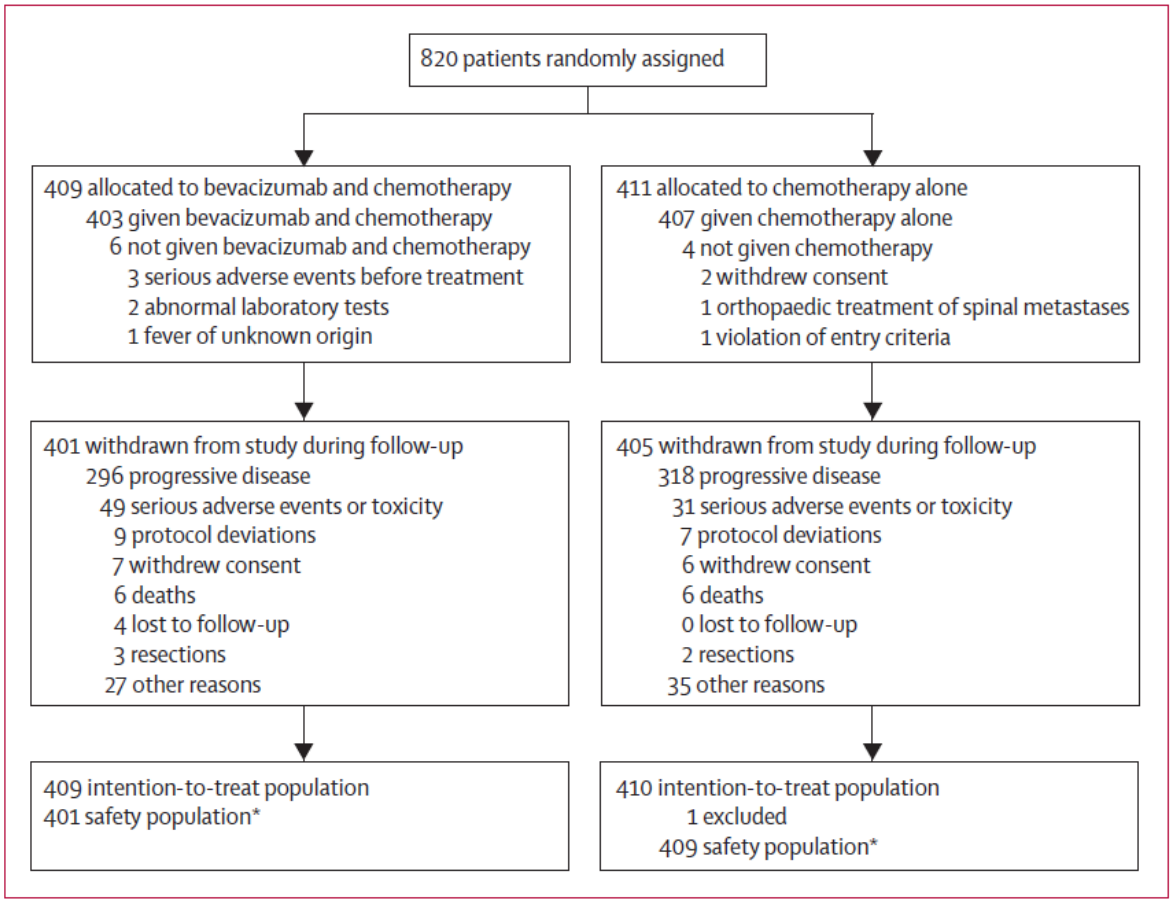


Abbildung 4-51 (Anhang): Flow-Chart für Studie ML18147

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECOG E3200

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit der Therapie mit Bevacizumab (10 mg/kg) + Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Leucovorin (FOLFOX4), oder FOLFOX4 alleine oder Bevacizumab (10 mg/kg) alleine bei mit Fluoropyrimidin und Irinotecan vorbehandelten mKRK-Patienten mit Blick auf das Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben, die Response-Rate und die Toxizität.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, Phase-III-Open-Label-Studie im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 mit den Studienarmen FOLFOX4 + Bevacizumab (10 mg/kg), FOLFOX4 und Bevacizumab-Monotherapie (10 mg/kg).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten im Alter ab 18 Jahren und mit unterschriebener Einverständniserklärung • Patienten mit histologisch bestätigtem und nach RECIST messbarem mKRK • Patienten, welche zuvor mit Irinotecan und einem Fluorpyrimidin behandelt wurden. • Patienten mit Bluthochdruck, wenn der Blutdruck durch ein medikamentöse Therapie stabil unter 150/100 mmHg bleibt • Patienten mussten bei der Urinanalyse zur Baseline weniger als 500 mg Protein in 24 Stunden ausscheiden <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit einer Vortherapie, die Oxaliplatin oder Bevacizumab umfasste • Größere Operationen in den 28 Tagen vor Studienbeginn

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Strahlentherapie in den 14 Tagen vor Studienbeginn • Unverträglichkeit gegenüber murinen rekombinanten, monoklonalen Antikörpern • Thrombotisches oder hämorrhagisches Ereignis innerhalb von 6 Monaten nach Studieneinschluss • Patienten, welche eine therapeutische Antikoagulation benötigten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	221 Studienzentren in den Vereinigten Staaten und Südafrika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden nach entsprechenden Ein- bzw. Ausschlusskriterien in einem 1:1:1 Verhältnis in eine Behandlung mit FOLFOX4 + Bevacizumab (10 mg/kg), FOLFOX4-Monotherapie und Bevacizumab-Monotherapie(10 mg/kg) randomisiert. Die Behandlung in allen drei Armen der Studie wurden alle 14 Tage verabreicht, dieser Zeitraum bildete jeweils einen Therapiezyklus.
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	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** • Gesamtüberleben (Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache) **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** • Behandlungsbedingtes, progressionsfreies Überleben (Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Auftreten von krankheitsbedingter Progression) • Response-Rate • Sicherheit (Auftreten unerwünschter Ereignisse des Grades 3 und 4, Toxizität) **<u>Erhebungszeitpunkte:</u>** Evaluationen, die vor der Behandlung vorgenommen wurden, beinhalteten die vollständige Krankengeschichte, eine körperliche Untersuchung, ein CBC, ein Chemieprofil, Prothrombinzeit und eine partielle Thromboplastinzeit. Zur Baseline war eine radiologische Tumorevaluation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4 Wochen vor der Studienregistration notwendig. Eine medizinische Zwischenanalyse, körperliche Untersuchung und laborbezogene Untersuchungen wurden vor dem Start jedes Therapiezyklus wiederholt. CBC wurde wöchentlich wiederholt. Eine Tumoruntersuchung wurde zu jedem vierten Therapiezyklus durchgeführt. Alle Patienten wurden bis zum Tod oder einer Krankheitsprogression begleitet bzw. im Sinne eines Follow-Ups weiter untersucht. Das Auftreten einer Grad 3 oder 4 Toxizität (mit der Ausnahme von Alopezie, Magersucht, Übelkeit und Erbrechen, die mit Antiemetika kontrolliert werden konnten) erforderte die Unterbrechung der Behandlung, Dosisänderungen bestimmter Arzneimittel auf Grundlage der besonderen unerwünschten Ereignisse wurde vorgenommen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das Originaldesign hatte eine Power von >90 %, eine 50 %-ige Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens (von 7 und 10,5 Monaten) zu zeigen. Nach Abbruch des Bevacizumab-Arms im Februar 2003 wurde die Studie dahingehend modifiziert, dass die Leistungsfähigkeit durch Inklusion von 880 Patienten eine Power von 95 % erreicht, um einen 50 %-igen Unterschied im Gesamtüberleben mit 13 Monaten Nachbeobachtungszeit vor der finalen Analyse zu zeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Im Februar 2003 wurde der Bevacizumab-Monotherapie-Arm der Studie nach einer Zwischenanalyse, die auf ein schlechteres Überleben im Vergleich zu dem Arm, der Chemotherapie enthielt, hinwies, abgebrochen. Die Zwischenwirksamkeitsanalysen sollten nach Erhebung von 50 % und 75 % der Informationen und die finale Analyse (100 % Informationen) 31 Monate nach Studienbeginn durchgeführt werden. Hierbei wurde die O'Brien-Fleming gruppensequenzielle Begrenzungsfunktion verwendet, und die Methode nach Lan und DeMets um die Grenzen anzupassen, als die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		tatsächlichen Zwischenanalysen nicht die projizierten 50 % und 75 % Informationen bereitstellten. Mithilfe der wiederholten CI-Methodik wurde die Studie zugunsten der Nullhypothese überwacht, um ein frühes Stoppen zu ermöglichen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach der vorherigen Strahlentherapie und des ECOG-Performance-Status.
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	Nicht bekannt.
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?	Nicht bekannt.
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?	Nicht zutreffend.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Überlebenskurven wurden nach der Kaplan-Meier Methode geschätzt, Unterschiede mithilfe des Log-Rang-Tests berechnet. Für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben wurden proportionale Hazard-Regressionsmodelle auf der Basis von Likelihood-Funktionen verwendet, um gleichzeitig signifikante Kovariaten zu identifizieren. **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:</u>**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Verteilung von Patientenmerkmalen wurde anhand von Chi-Quadrat Tests untersucht. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test für geordnete kategorische Variablen und der Jonckheere-Terpstra-Test zur Prüfung von zwei Ordinalkategorien, um die Verteilung der Toxizität mit den Ordinalwerten zu vergleichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	FOLFOX4 + Bevacizumab a) * b) 286 c) 286 FOLFOX4-Mono a) * b) 291 c) 291 Bevacizumab-Mono a) * b) 243 c) 243 *= 829 Patienten wurden ursprünglich in die Studie inkludiert. Eine gruppenspezifische Aufteilung ist nicht genauer beschrieben.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Gesamtstudie endete planmäßig, der Bevacizumab-Arm wurde aufgrund von Unterlegenheit vorzeitig im Februar 2003 beendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

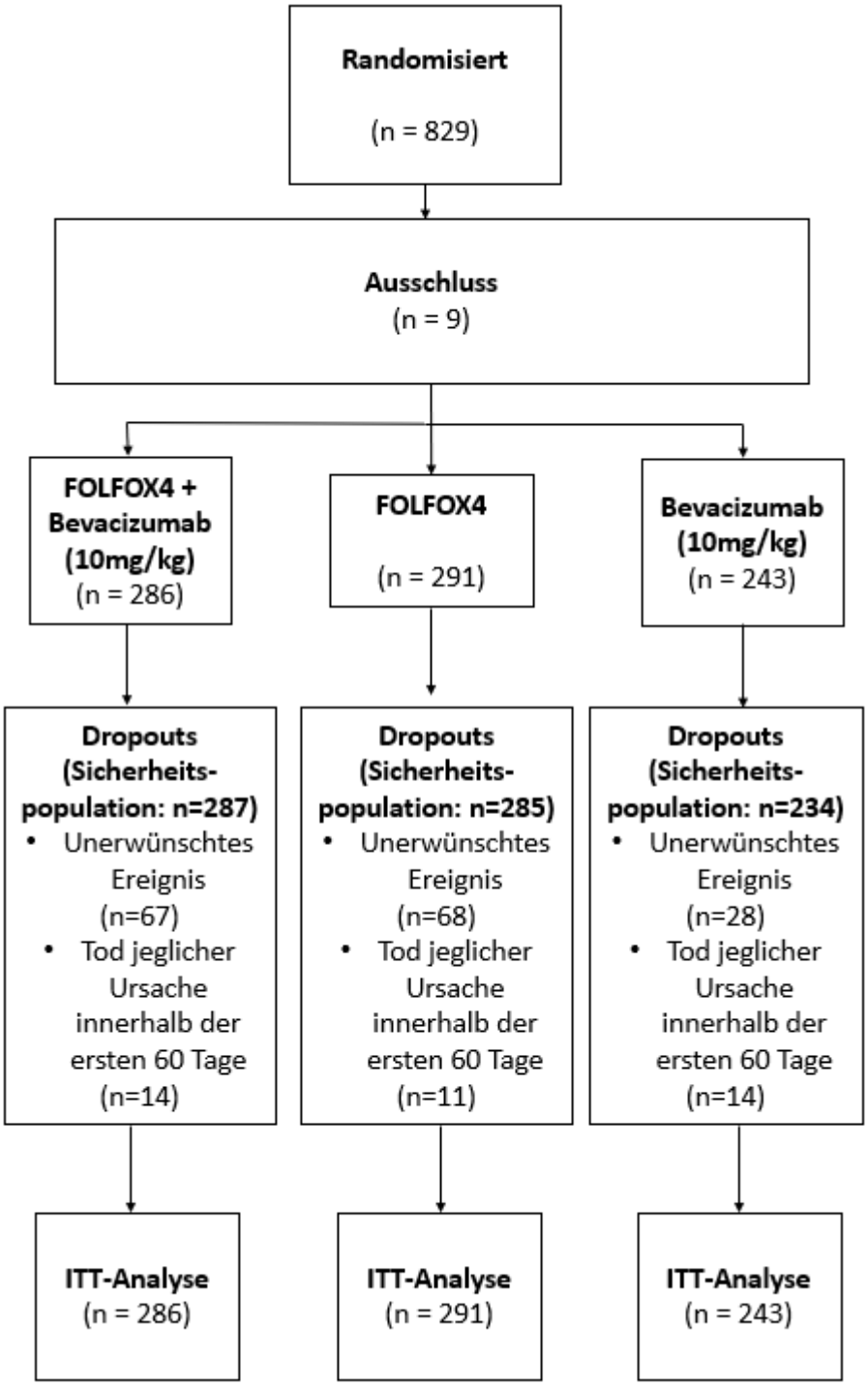


Abbildung 4-52 (Anhang): Flow-Chart für die Studie ECOG E3200

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CRYSTAL

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit der Therapie mit FOLFIRI (Irinocetan, Flourouracil und Leucovorin) ± Cetuximab von Patienten mit EGFR-positivem metastasierten Kolorektalkarzinom mit Blick auf das progressionsfreie Überleben
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	CRYSTAL ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, Phase-III-Open-Label Studie im Zuteilungsverhältnis 1:1 mit den Studienarmen FOLFIRI +Cetuximab und FOLFIRI alleine (14-Tage Zyklus).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten im Alter ab 18 Jahren und mit unterschriebener Einverständniserklärung • Histologisch bestätigtes Adenokarzinom des Kolons oder Rektums • Auftreten von inoperablen Metastasen • Immunhistochemischer Nachweis von Tumor-EGFR-Expression • ECOG-Performance-Status von 2 oder weniger • Adäquate hämatologische, hepatische und renale Funktion <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Vergangene Anti-EGFR-Therapie oder Irinotecan-basierte Chemotherapie • Vergangene Chemotherapie zur Behandlung des mKRK

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Adjuvante Behandlung innerhalb der 6 Monaten vor Studienbeginn • Strahlentherapie, Operation oder eine andere Studienmedikation in den 30 Tagen vor Studienbeginn
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	201 Studienzentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden nach Anwendung der entsprechenden Ein- bzw. Ausschlusskriterien in einem 1:1-Verhältnis in eine Behandlung mit FOLFIRI + Cetuximab und FOLFIRI-Monotherapie randomisiert. Am Tag 1 jedes 14-tägigen Zyklus während der Studie erhielten die Patienten in der FOLFIRI-Gruppe eine 30- bis 90-minütige Infusion mit Irinotecan mit einer Dosis von 180 mg/m² Körperfläche, eine 120-minütige racemische Leucovorin- oder L-Leucovorin-Infusion mit einer Dosis von 400 bzw. 200 mg/m² Körperoberfläche, Flourouracil-Bolus von 400 mg/m² Körperoberfläche und dann eine kontinuierliche Infusion für 46 Stunden mit 2400 mg/m² Körperoberfläche. Während der Studie erhielten Patienten der FOLFIRI + Cetuximab-Gruppe Cetuximab in einer initialen 120-minütigen Infusion an Tag 1, hierbei 400 mg/m² Körperoberfläche, gefolgt von einer 60-minütigen Infusion Cetuximab (250 mg/m²) Körperoberfläche einmalig wöchentlich. FOLFIRI wurde nach der Cetuximab-Infusion an Tag 1 jedes Zyklus gegeben. Die Behandlung wurde bis zur krankheitsbedingten Krankheitsprogression, inakzeptablen toxischen Ereignissen oder Zurücknahme der Einverständniserklärung fortgeführt. Im Falle von vordefinierten toxischen Ereignissen, die mit der Chemotherapie oder Cetuximab

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zusammenhingen, waren protokollspezifische Änderungen erlaubt.
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:** • Progressionsfreies Überleben (Zeit zwischen der Randomisierung und erster aufgetretener Progression oder Tod innerhalb der ersten 60 Tage) **Sekundäre Zielkriterien:** • Gesamtüberleben (Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache) • Bestes Gesamtansprechen (Anteil der Patienten mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen, das für mindestens 28 Tage fortbesteht) • Sicherheit (Auftreten unerwünschter Ereignisse, Laborparameter, Vitalfunktionen) **Erhebungszeitpunkte:** Computertomographie oder Magnetresonanztomographie wurden alle 8 Wochen bis zum Krankheitsprogress durchgeführt. Follow-Up-Evaluationen wurden alle 3 Monate durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse (deren Schweregrad nach Angaben des National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 2.0 bewertet wurden) und begleitende Medikation wurden kontinuierlich aufgezeichnet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie plante eine genügende Zahl von Patienten ein, um das Auftreten von 633 Progressionsereignissen zu erzielen,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		hierbei mit einer statistischen Power von 80 %, um die Nullhypothese, dass kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen den zwei Behandlungsgruppen bestände, ablehnen zu können, dabei ein Hazard-Ratio von 0,8 auf einem Signifikanzlevel von 5 % bei einem zweiseitigen Log-Rang-Test angenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zentrale Randomisierung (zufällig permutierte, stratifizierte Blöcke) im Verhältnis 1:1, Stratifizierung: ECOG-Performance-Status (0 oder 1 vs. 2) und Region (Studienorte in Westeuropa vs. Osteuropa vs. Außereuropäisch).
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	Nicht bekannt.
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?	Nicht bekannt.
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?	Nicht zutreffend.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Analysemethoden waren vorgegeben. Alle p-Werte sind zweiseitig und wurden nicht auf multiple Testung adjustiert..

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u> Analyse der progressionsfreien Überlebenszeit basierte auf Kaplan-Meier-Kurven und wurden bei allen Patienten durchgeführt, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten. Ergebnisse der zwei Behandlungsgruppen wurden mithilfe des Log-Rang Tests nach Stratifizierung nach ECOG-Performance-Status und Region verglichen. **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:</u>** Sekundäre Wirksamkeitsanalysen waren unterstützend, explorativ und nicht bestätigend. Die Raten für bestes Gesamtansprechen und Operationen mit Heilungsabsicht wurden zwischen den zwei Behandlungsgruppen mit dem Cochran-Mantel-Haenszel Test analysiert. Hazard Ratio und Odds Ratios stehen für Cetuximab + FOLFIRI im Vergleich mit FOLFIRI-Monotherapie. Sicherheitsanalysen wurden mit allen Daten der Patienten durchgeführt, die mindestens eine Dosis von jedem Studienmedikament erhalten haben. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary für Regulatory Activities (MedDRA Version 10.0) kategorisiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Methoden der Wirksamkeitsanalysen wurden für die Subgruppen von Proben, für die der KRAS-Status ausgewertet werden konnte, wiederholt (KRAS-Subpopulation). Die Heterogenität der Behandlungseffekte zwischen den Subgruppen mit Wild-Typ und mutiertem KRAS wurde retrospektiv mit einem statistischen Test für Interaktion untersucht. Hierbei wurde ein Cox-Modell für die progressionsfreie Überlebenszeit und die Zeit des Gesamtüberlebens und ein logistisches Regressionsmodell

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		für die Gesamtansprechrate angewendet. Die Anzahl der Patienten, die mit kurativer Absicht operiert wurden (jede Resektion von Metastasen mit dem Ziel der Heilung oder vollständigen Resektion aller Läsionen zu R0), wurden prospektiv analysiert. Eine retrospektive Subgruppenanalyse wurde wie oben beschrieben für die Subgruppen der KRAS-Status durchgeführt. Ein unabhängiges Überprüfungskomitee (bestehend aus Radiologen und Onkologen) führte eine vorgeplante, verblindete retrospektive Überprüfung (auf WHO-Kriterien basierend) von strahlentherapeutischen und klinischen Daten durch, um den Tag der Progression und das beste Gesamtansprechens zu bestimmen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	FOLFIRI + Cetuximab: a) 599 b) 599 c) 599 FOLFIRI-Monotherapie: a) 599 b) 599 c) 599
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening der Patienten zwischen Juli 2004 und November 2005.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

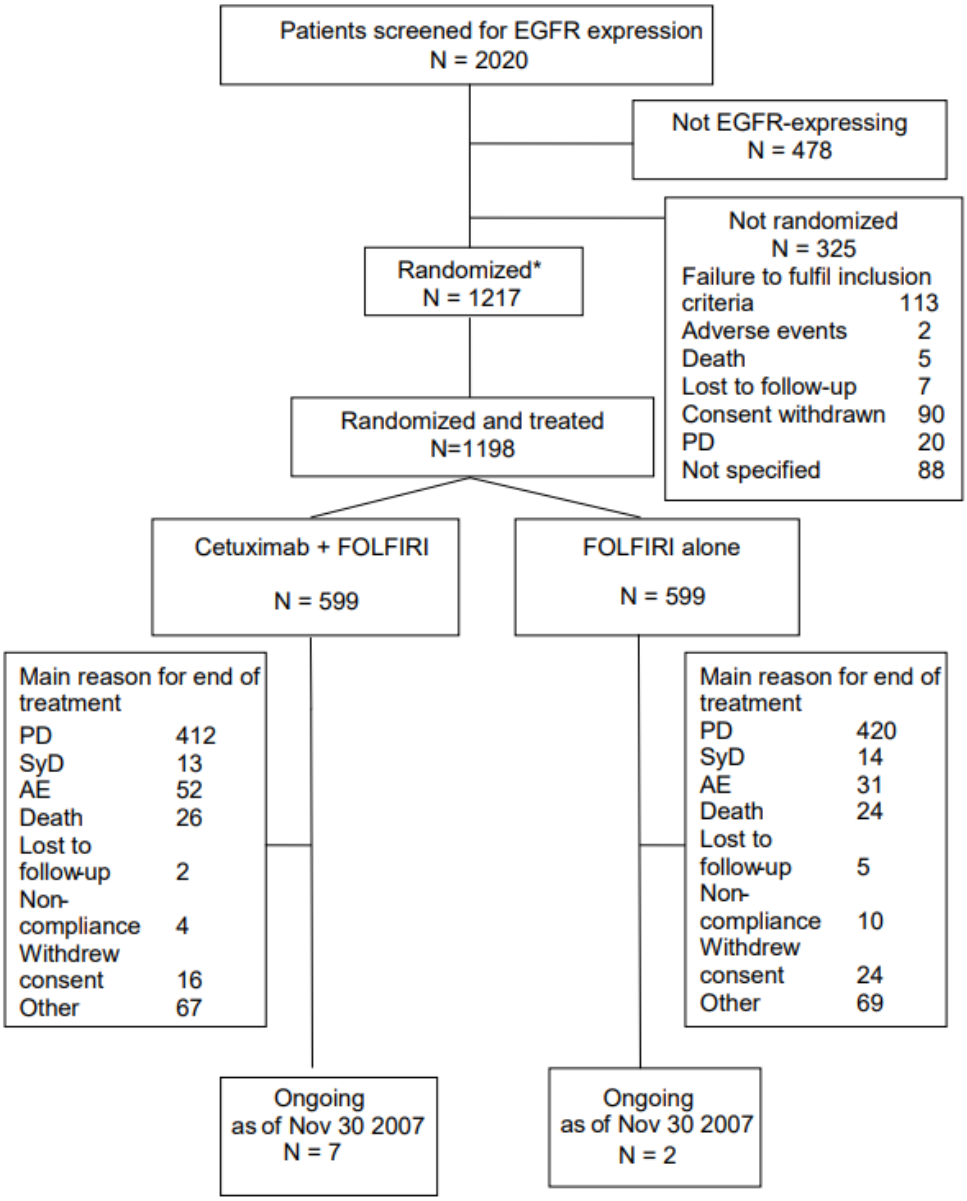


Abbildung 4-53 (Anhang): Flow-Chart für die Studie CRYSTAL

Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RAISE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie war es, ein verlängertes Überleben mit Ramucirumab+FOLFIRI gegen Placebo+FOLFIRI bei Patienten mit einem metastasiertenKolorektalkarzinom zu zeigen. Sekundäre Ziele waren die Untersuchung des progressionsfreien Überlebens, der objektiven Ansprechrate, der Lebensqualität und der Sicherheit.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, placebokontrolliert, doppelblind, multizentrisch, Zuteilungsverhältnis 1:1 (Ramucirumab+FOLFIRI: Placebo+FOLFIRI)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Protokoll wurde insgesamt fünfmal angepasst. Im Folgenden werden nur die relevanten Anpassungen aufgeführt: Änderung (b) Klärung des Einschlusskriteriums 6; NCI-CTCAE v. 4.02 wurde geändert zu NCI-CTCAE v. 4.0; zwei Abschnitte zur Klärung, dass ein komplettes oder partielles Ansprechen nicht mit einem weiteren Bild bestätigt werden musste (analog zu RECIST1.1) Änderung (c) Änderung des Einschlusskriteriums 4: bis zu zwei Flouropyrimidine als Teil der Erstlinien-Therapie erlaubt, Klärung Einschlusskriterium 19; Subgruppenanalyse nach Verabreichungsweg des Fluoropyrimidins wurde im Zusammenhang mit dem Einschlusskriterium 4 gestrichen. Änderung (d) Aufgrund Empfehlung des Data Monitoring Komitees wurde Leberschaden/-versagen in 9.5.1.1.9 aufgenommen und entsprechende Kriterien zum Studienabbruch und Ausschlusskriterien aufgenommen; Information zu kongestiver Herzinsuffizienz, Operation, Wundheilung und zum reversiblen Posterior-Leukoencephalopathie-Syndrom wurden aufgrund weiterer Erkenntnisse zu Ramucirumab aufgenommen Änderung (e)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Biomarker wurden von sekundären Endpunkte zu weiteren Endpunkten verlagert; Gatekeeping wurde bei den statistischen Methoden zu OS, PFS und ORR aufgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • histologisch oder zytologisch bestätigtes Kolorektalkarzinom unter Ausschluss von Primärtumoren mit Ursprung im Appendix; Einschluss unabhängig vom KRAS-Mutationsstatus • bestätigte metastasierte Erkrankung (Stadium IV) • KRAS-Mutationsstatus vor Randomisierung bekannt • Erstlinien-Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Flouropyrimidin und o radiografisch nachgewiesene Progression während der Erstlinien-Therapie, oder o radiografisch nachgewiesene Progression ≤6 Monate nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie, oder o Erstlinien-Therapie aufgrund Toxizität abgebrochen und radiografisch nachgewiesene Progression ≤6 Monate nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie • metastasierte Erkrankung, nicht potentiell kurativ resezierbar nach Meinung des Prüfarztes • höchstens zwei vorhergehende systemische Chemotherapien (nur eine vorhergehende Behandlung für metastasierte Erkrankung); für Patienten mit Rektalkarzinom zählt eine sequentielle neo-adjuvante und adjuvante Therapie als eine systemische Behandlung; Rechallenge mit Oxaliplatin war erlaubt und wurde als Teil der Erstlinien-Therapie für metastasierte Erkrankung gezählt (initiale Behandlung und Rechallenge zählen als eine Therapie)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• messbare oder nicht messbare Erkrankung nach RECIST Version 1.1 • Resolution Grad ≤1 nach NCI-CTCAE Version 4.0 aller klinisch signifikanten Toxizitäten der vorhergehenden Chemotherapie, Operation, Bestrahlung oder Hormontherapie mit Ausnahme peripherer Neuropathie (Resolution Grad ≤ 2) • ECOG-PS 0 oder 1 • adäquate hämatologische Funktion: absolute Neutrophile ≥1,5*10^3/µL, Hämoglobin ≥9 g/dL (5,58 mmol/L) und Thrombozyten ≥100*10^3/µL • adäquate Koagulation: International normiertes Verhältnis (international normalized ratio; INR) ≤1,5 und eine partielle Thromboplastinzeit ≤1,5 * obere Grenze des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN), falls keine Antikoagulanzien gegeben wurden. Patienten unter einer Voll-Dosis-Antikoagulations-Therapie mussten auf eine stabile Dosis (mind. 14Tage oral oder parenteral) eingestellt sein. Bei oraler Therapie musste die INR≤3 sein ohne klinisch relevante aktive Blutung (definiert als ≤14Tage vor Randomisierung) oder einem pathologischen Zustand, der ein hohes Blutungsrisiko birgt (z.B. intakter Primärtumor mit Vorgeschichte einer klinisch signifikanten Blutung oder ein Tumor, der große Gefäße mit einschließt oder bekannte Ösophagusvarizen). Patienten mit venöser Thrombose konnten eingeschlossen werden, sofern sie klinisch stabil, asymptomatisch und adäquat mit Anti-Koagulanzien (nach Einschätzung des Prüfarztes) behandelt waren. • adäquate Leberfunktion: Total Bilirubin ≤ULN, AST und ALT ≤3,0 * ULN (oder ≤5,0 * ULN bei Lebermetastasen) • adäquate Nierenfunktion: Kreatininclearance>50 mL/Min.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Protein im Urin≤1+ auf einem Messstäbchen oder Routineuntersuchung des Urins (falls der Wert≥2+ war, musste eine 24-Stunden Urinsammlung gemacht werden, um <1.000 mg Protein in 24 Stunden nachzuweisen) • Anwendung einer verlässlichen Verhütungsmethode während und für 12 Wochen nach der letzten Dosis • Frauen im gebärfähigen Alter: negativer Serum-Schwangerschaftstest ≤7 Tage vor Randomisierung • Fähigkeit zur Compliance mit Studienprotokoll und Untersuchungen • Patienteninformation und Einwilligungserklärung • historische Tumorprobe für die Untersuchung von Biomarkern verfügbar • mindestens 18Jahre <u>Ausschlusskriterien:</u> • Bevacizumab ≤28 Tage vor Randomisierung • Chemotherapie ≤21 Tage vor Randomisierung • Volldosis-Pelvis-Bestrahlung ≤28 Tage oder jegliche Bestrahlung ≤14 Tage vor Randomisierung • Prüfmedikament einer nicht-onkologischen Indikation ≤28 Tage vor Randomisierung • vorhergehende systemische Therapie als Erstlinienbehandlung, die nicht eine Kombination aus Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Flouropyrimidin enthielt • unkontrollierte Blutungen oder thrombotische Erkrankung • unkontrollierte Erkrankung einschließlich (nicht nur) unkontrollierte Hypertonie, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, instabile Angina Pectoris, symptomatische oder unkontrollierte Herzrhythmusstörung, psychiatrische Erkrankung oder andere

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		schwerwiegende unkontrollierte Erkrankung nach Meinung des Prüfarztes • arterielles thrombotisches oder thromboembolisches Ereignis einschließlich (nicht nur) Myokardinfarkt, instabile Angina, transiente ischämische Attacke oder zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung • bekannte (derzeit oder früher) leptomeningeale Erkrankung oder Hirnmetastasen oder unkontrollierte Rückenmarkskompression • andauernde oder aktive Infektion, die parenterale antibiotische, antimykotische oder antivirale Behandlung erfordert; Hepatitis B oder C Infektion mit oraler oder parenteraler Therapie • HIV oder AIDS • autologe oder allogene Organtransplantation • große Operation innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung oder Einsetzung eines zentralen Venenkatheters innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung • schwerwiegende nicht heilende Wunde, Ulkus oder Knochenbruch ≤28 Tage vor Randomisierung • mögliche oder geplante große Operation während des Studienzeitraumes • schwanger (bestätigt durch Bluttest ≤7 Tage vor Randomisierung) oder stillend • derzeitige maligne Erkrankung außer behandeltem nicht-melanösem Hautkrebs, kurativ behandeltem Zervixkarzinom in situ oder andere nicht-invasive Tumoren oder in situ Neoplasien; Patienten mit vorhergehender maligner Erkrankung konnten eingeschlossen werden, wenn sie für >3 Jahre tumorfrei waren • entzündliche Darmerkrankung oder Morbus Crohn mit erforderlicher

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung (immunmodular oder immunsuppressiv oder Operation) ≤12 Monate vor Randomisierung • (sub)akuter Darmverschluss oder chronischer Durchfall (klinisch signifikant nach Meinung des Prüfarztes) • Blutung vom Grad≥3 innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung • Magengeschwür mit Blutung oder aktive Diverkulitis • eines der folgenden Ereignisse während der Erstlinienbehandlung mit Bevacizumab: o arterielles thrombotisches oder thromboembolisches Ereignis o Hypertonie Grad 4 o Proteinurie Grad 3 o Blutung oder gastrointestinale Perforation Grad 3-4 • diagnostiziertes oder klinische Evidenz für das Gilbert Syndrom oder bekannter Genotyp UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28, or UGT1A1*6/*28 • bekannte Allergie auf Bestandteile der Studienbehandlung einschließlich Bestandteile zur Herstellung von Ramucirumab oder andere Kontraindikation um die Studienbehandlung zuerhalten • Zirrhose vom Grad Child-Pugh B oder schlechter oder Zirrhose jeglichen Grades und hepatische Enzephalopathie oder klinisch bedeutsame Aszites in der Vergangenheit aufgrund der Zirrhose mit andauernder Behandlung mit Diuretika und oder Parazentese
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	multizentrisch in 224 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Indien, Israel, Italien, Japan, Korea, Niederlande, Österreich,Portugal, Rumänien, Schweden, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, USA inklusive Puerto Rico

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Ramucirumab 8 mg/kg oder gleiche Menge Placebo intravenös (IV) über etwa 60 Minuten an Tag 1 jedes Zyklus gefolgt von einer 1-stündigen Beobachtungsphase nach der ersten und zweiten Infusion gefolgt von FOLFIRI: • Irinotecan: 180 mg/m² IV über 90 (±10) Minuten, 1 Stunde nach Beendigung der Ramucirumab/Placebo-Infusion bei Beobachtungsphase bzw. gleich im Anschluss, falls keine Beobachtung notwendig; gefolgt von • Folinsäure: 400 mg/m² IV über 120 (±10) Minuten; gefolgt von • 5-Fluoruracil (5-FU): 400 mg/m² Bolus über 2 bis 4 Minuten IV unmittelbar nach der Folinsäure-Infusion (Infusionsdauern bis zu 15 Minuten waren je nach Ansicht des Prüfarztes erlaubt); gefolgt von • 5-FU: 2400 mg/m² IV über 46 bis 48 Stunden Ein Behandlungszyklus umfasste 2 Wochen.
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	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • progressionsfreies Überleben • objektive Ansprechrate (ORR) • Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 und EQ-5D • Sicherheit • Immunogenität von Ramucirumab • Serumspiegelvon Ramucirumab
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde auf 1.050 Patienten mit 756 Ereignissen geschätzt unter den folgenden Annahmen: • Fehler 1. Art 0,025 (einseitig), 85% Power • medianes Gesamtüberleben von 10 Monaten im Kontrollarm und 12,5 Monaten im Behandlungsarm, HR=0,8 • Randomisierungsverhältnis 1:1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• zwei Interim-Futility-Analysen; erste basierend auf dem PFS nach ca. 122 PFS-Ereignissen; zweite basierend auf OS nach 227 OS-Ereignissen (ca. 30%) • Beta-Spending nach Pocock • Einschluss von 5 (Monat 1-2), 10 (Monat 3), 20 (Monat 4), 30 (Monat 5) und 40 Patienten pro Monat (Monat 6+) • 5% Drop-out-Rate in jedem Arm
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwei Interim-Futility-Analysen (siehe 7a)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten wurden mittels IVRS (interactive voice response system) / zufällig zu Ramucirumab bzw. Placebo im Verhältnis 1:1 zugeteilt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierte Randomisierung nach: • Region (Nordamerika vs. Europa vs. andere) • KRAS-Status (mutant vs. Wildtyp) • Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate)
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	Patienten wurden mittels IVRS zufällig zu Ramucirumab bzw. Placebo im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Jeder Patient erhielt eine eindeutige Identifizierungsnummer.
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 Studienzentren registrierten die Patienten via IVRSfür die Studie. Das System teilte die Patienten zufällig zu Ramucirumab bzw. Placebo im Verhältnis 1:1 nach der in Punkt 8b genanntenStratifizierung zu.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja verblindete Zuteilung mittels IVRS und passendem Placebo

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	jeweils 50 mL Durchstechflaschen mit Ramucirumab in Pufferlösung oder nur Puffer (Placebo)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Das Gesamtüberleben wurde auf Basis der ITT-Population analysiert. Die finale Analyse sollte nach etwa 756 Todesfällen stattfinden. Das 1-seitige Signifikanzlevel lag bei 0,02499 (2-seitig 0,04998). Die primäre Analyse war ein Vergleich der Überlebenskurven beider Behandlungsgruppen mittels stratifizierten Log-Rank-Tests. Als Stratifizierungsvariablen dienten die Randomisierungsfaktoren laut CRF: Region, KRAS und Zeit bis zur Progression nach Beginn der Erstlinien-Therapie. Sekundäre Endpunkte: Das progressionsfreie Überleben wurde analog zum Gesamtüberleben analysiert. Die beiden Überlebenskurven wurden nur zum 1-seitigen Signifikanzlevel 0,0249 (2-seitig 0,04998) interpretiert, falls die primäre Analyse ein signifikantes Ergebnis zeigte. Dstratifizierte HR inkl. 95%-KI wurde mithilfe einer Cox-Regression mit den Einflussfaktoren Region, KRAS und Zeit bis zur Progression nach Beginn der Erstlinien-Therapie berechnet. Zudem wurden weitere Sensitivitätsanalysen vor allem im Hinblick auf die Art der Zensierung durchgeführt. Die objektive Ansprechrate (CR und PR) wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Randomisierungsstrata, analysiert. Die Lebensqualität wurde mit dem EORTC-QLQ-C30 und dem EQ-5D untersucht. Für den QLQ-C30 wurden Mittelwerte und Änderung zum Ausgangswert für die 15 Skalen und Items zu jedem Zeitpunkt berichtet. Die beste Änderung zum Ausgangswert wurde zwischen beiden Behandlungsgruppen mithilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney-Wilcoxon-Tests verglichen. Außerdem wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte zwischen den Behandlungsarmen mit einem Log-Rank-Test verglichen. HR und 95%-KI wurden mit einem Cox-Modell mit den Faktoren Behandlung und Ausgangswert analysiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Für den EQ-5D-Index wurden Häufigkeiten und Anteile der Responsekategorien berichtet. Für den EQ-5D-Index und VAS wurde die Änderung über die Zeit berichtet. Sicherheitsanalysen wurden auf der Safety-Population durchgeführt und zusätzlich für ausgewählte Subgruppen (Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit,Region und KRAS) ausgewertet. <u>Analysepopulationen:</u> **ITT:** alle randomisierten Patienten, ausgewertet in der Gruppe, zu der sie randomisiert wurden **Safety**-Population: alle Patienten, diemindestens eine Dosis (Ramucirumab,Placebo und/oder FOLFIRI) erhielten, analysiert in der Gruppe der ersten Medikation, die der Patient erhalten hat, unabhängig von der Randomisierung; erhielt ein Patient nur FOLFIRI (kein Ramucirumab oder Placebo), wurde er in der Gruppe, in die er randomisiert war, ausgewertet. **Per-Protokoll**-Population: alle randomisierten und behandelten Patienten, die keine schwerwiegende Protokollverletzung aufwiesen; dientenfür ausgewählte Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeitsauswertung
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Tests innerhalb der Subgruppen und Tests für die Subgruppen-Behandlungs-Interaktion wurden mithilfe eines unstratifizierten Cox-Modells durchgeführt. Die folgenden Subgruppen nach Stratifizierungsfaktoren waren geplant: • Region (Nordamerika vs. Europa vs. andere) • KRAS-Status (Mutant vs. Wildtyp) • Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Beginn der Erstlinien-Therapie (<6 Monate vs. ≥6 Monate) weitere Subgruppen: • Geschlecht • Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) • Ethnische Zugehörigkeit (weiß vs. asiatisch vs. andere) • ECOG-PS (0 vs. ≥1)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe (1 vs. 2. vs. ≥3) • ausschließlich Lebermetastasen (ja vs. nein) • Lokalisation des Primärtumors (Kolon vs. Rektum) • Carzinoembryonales Antigen (CEA:<200 µg/L vs. ≥200 µg/L) • vorhergehende Bevacizumab-Behandlung: o Zeit von der ersten bis zur letzten Bevacizumab-Dosis (≥3 vs. <3 Monate) o Zeit von der ersten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression (≥3 vs. <3 Monate) o Zeit von der letzten Bevacizumab-Dosis bis zur Progression (≥3 vs. <3 Monate) • zusammengesetzte Definition der drei Bevacizumab-Subgruppendefinitionen (alle drei Faktoren treffen zu [drei a)] vs. <3 Faktoren treffen zu)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Ramucirumab -Placebo a) 536 -536 b) 528* -529* c) 536 -536 * Ein Patient wurde in die Placebo-Gruppe randomisiert, erhielt aber Ramucirumab. Dieser Patient wurde für die ITT-Population in der Placebo-Gruppe ausgewertet, für die Safety-Population in der Ramucirumab-Gruppe.
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	First-Patient-In: 13. Dezember 2010 Datenschnitt für finale Analyse: 17. Juli 2014

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Zum Zeitpunkt der Auswertung befanden sich noch 17 Patienten im Ramucirumab+FOLFIRI-Arm und 16 Patienten im Placebo+FOLFIRI-Arm unter Behandlung. Die Analyse wurde wie geplant durchgeführt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

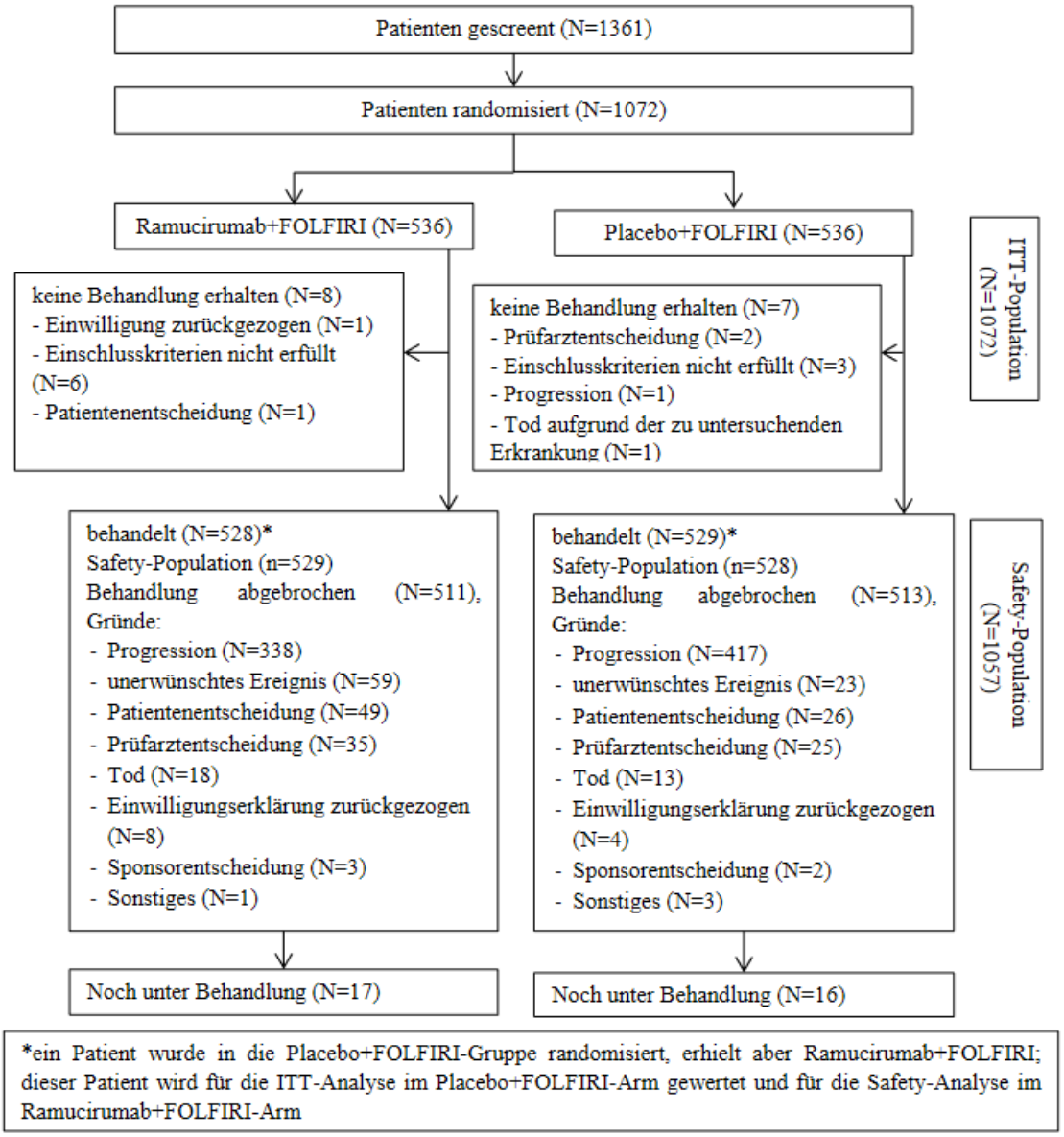


Abbildung 4-54 (Anhang): Flow-Chart der Studie RAISE

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-142

Studie: CA209-142

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht für CA209-142 vom 23.10.2017: Interim Clinical Study Report for Study CA209142 - A PHASE 2 CLINICAL TRIAL OF NIVOLUMAB AND NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB IN RECURRENT AND METASTATIC MICROSATELLITE INSTABILITY HIGH (MSI-H) COLON CANCER	A
Studienprotokoll Version 8 für CA209-142 vom 08.06.2020: CLINICAL PROTOCOL CA209142 - A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations, in Recurrent and Metastatic Microsatellite Instability High (MSI-H) and non-MSI-H Colon Cancer	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
CA209-142 ist eine offene, multizentrische Kohortenstudie. Relevant für diese Nutzenbewertung ist nur Kohorte 2 (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab).

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:

<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:
Nicht zutreffend, da nur Kohorte 2 maßgeblich ist.

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:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend, da nur Kohorte 2 maßgeblich ist.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es ergeben sich aus den oben genannten Quellen A und B keine Hinweise darauf, dass es zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung gekommen ist.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.
Die Bewertung der Studienergebnisse erfolgte anhand objektiver Kriterien.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund des offenen Studiendesigns kann das ITT-Prinzip nicht beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend.

Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.
Die Bewertung der Studienergebnisse erfolgte anhand objektiver Kriterien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund des offenen Studiendesigns kann das ITT-Prinzip nicht beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend.

Endpunkt: Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.
Die Bewertung der Studienergebnisse erfolgte anhand objektiver Kriterien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund des offenen Studiendesigns kann das ITT-Prinzip nicht beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.
Die Bewertung der Studienergebnisse erfolgte anhand objektiver Kriterien.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund des offenen Studiendesigns kann das ITT-Prinzip nicht beurteilt werden.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) Grad 3–4

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.
Die Bewertung der Studienergebnisse erfolgte anhand objektiver Kriterien.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund des offenen Studiendesigns kann das ITT-Prinzip nicht beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend.

Endpunkt: Schwerwiegende UE (SUE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.

Die Bewertung der Studienergebnisse erfolgte anhand objektiver Kriterien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund des offenen Studiendesigns kann das ITT-Prinzip nicht beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend.

Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.
Die Bewertung der Studienergebnisse erfolgte anhand objektiver Kriterien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund des offenen Studiendesigns kann das ITT-Prinzip nicht beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend.

Endpunkt: UE von speziellem Interesse (UESI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.
Die Bewertung der Studienergebnisse erfolgte anhand objektiver Kriterien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund des offenen Studiendesigns kann das ITT-Prinzip nicht beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend.

Endpunkt: Jegliche UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.
Die Bewertung der Studienergebnisse erfolgte anhand objektiver Kriterien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund des offenen Studiendesigns kann das ITT-Prinzip nicht beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend.

Endpunkt: Progressionsfreien Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.
Die Bewertung der Studienergebnisse erfolgte anhand objektiver Kriterien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund des offenen Studiendesigns kann das ITT-Prinzip nicht beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend.

Endpunkt: Objektives Ansprechen (ORR, objective response rate)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.
Die Bewertung der Studienergebnisse erfolgte anhand objektiver Kriterien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund des offenen Studiendesigns kann das ITT-Prinzip nicht beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend.

Endpunkt: Bestes Gesamtansprechen (BOR, best overall response)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.
Die Bewertung der Studienergebnisse erfolgte anhand objektiver Kriterien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund des offenen Studiendesigns kann das ITT-Prinzip nicht beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend.

Endpunkt: Krankheitskontrollrate (DCR, disease control rate)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.
Die Bewertung der Studienergebnisse erfolgte anhand objektiver Kriterien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund des offenen Studiendesigns kann das ITT-Prinzip nicht beurteilt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR, duration of response)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es wurde ein offenes Studiendesign angewendet.
Die Bewertung der Studienergebnisse erfolgte anhand objektiver Kriterien.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund des offenen Studiendesigns kann das ITT-Prinzip nicht beurteilt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend.

Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für CA209-6EP

Studie: CA209-6EP

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Statistical Analysis Plan Outcomes for Patients with Microsatellite Instability High Metastatic Colorectal in the Real World Treated with Standard of Care Compared to Patients with Microsatellite Instability High Metastatic Colorectal Cancer Treated with Nivolumab Plus Ipilimumab in CheckMate-142 Protocol Number: CA209-6EP	A

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:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um einen indirekten Vergleich mit offenen Kohortenstudien als Datenbasis

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um einen indirekten Vergleich mit offenen Kohortenstudien als Datenbasis

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um einen indirekten Vergleich mit einer Datenbasis, die aus zwei unterschiedlichen Quellen (CA209-142 und Flatiron Health-Datenbank) stammen

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Einstufung entfällt, keine RCT

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um einen indirekten Vergleich mit offenen Kohortenstudien als Datenbasis

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um einen indirekten Vergleich

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Das Gesamtüberleben wurde objektiv erhoben.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Entfällt, da keine RCT

Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ML18147

Studie: ML18147

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomized phase 3 trial Lancet Oncol 2013; 14: 29–37	A

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine Open-Label-Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine Open-Label-Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Verträglichkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine Open-Label-Studie

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential.

Tabelle 4-151 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RAISE

Studie: RAISE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Ramucirumab (Cyramza®), Lilly Deutschland GmbH **Modul 4A**: Kombinationstherapie mit FOLFIRI zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress während oder nach vorausgangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin	A

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Randomisierung erfolgte anhand eines IVRS und es wurde ein zur Intervention passendes Placebo verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Randomisierung erfolgte anhand eines IVRS und es wurde ein zur Intervention passendes Placebo verwendet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Ramucirumab + FOLFIRI-Arm wurde post hoc eine Überlebenszeitanalyse verwendet. Da davon ausgegangen werden muss, dass bei dieser Analysemethode eine informative Zensierung vorliegt, kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Aspekte kann eine mögliche Verzerrung des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ECOG E3200

Studie: ECOG E3200

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, VOLUME 25, NUMBER 12, APRIL 20 2007	A

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:

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:

<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, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise für ein erhöhtesVerzerrungspotentiel vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Verträglichkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise für ein erhöhtes Verzerrungspotential auf Endpunktebene vor.

Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CRYSTAL

Studie: CRYSTAL

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer N Engl J Med 2009;360:1408-17.	A

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Verträglichkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise für ein erhöhtes Verzerrungspotential auf Endpunktebene vor.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht 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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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 (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen

Anhang 4-G1: Analysen zur Verträglichkeit in der Studie CA209-142

UESI

Tabelle 4-154 (Anhang): Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – UESI auf Ebene der SOC und PT – Weitere Untersuchungen

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
N	119	70
Immunvermittelte UE (n (%))		
Jegliche immunvermittelte UE	101 (84,9)	60 (85,7)
Kategorie: Pneumonitis	9 (7,6)	6 (8,6)
PT:Pneumonitis	8 (6,7)	5 (7,1)
PT:Immunvermittelte Pneumonitis	1 (0,8)	1 (1,4)
Kategorie: Diarrhö/Kolitis	72 (60,5)	44 (62,9)
PT:Diarrhö	72 (60,5)	44 (62,9)
PT:Kolitis	4 (3,4)	3 (4,3)
Kategorie: Hepatitis	40 (33,6)	20 (28,6)
PT:Aspartataminotransferase erhöht	28 (23,5)	15 (21,4)
PT:Alaninaminotransferase erhöht	24 (20,2)	12 (17,1)
PT: Bilirubin im Blut erhöht	8 (6,7)	3 (4,3)
PT:Transaminasen erhöht	8 (6,7)	4 (5,7)
PT:autoimmune Hepatitis	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Cholangitis	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Hepatitis	2 (1,7)	1 (1,4)
PT: Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,8)	1 (1,4)
PT: Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,8)	-
Kategorie: Nephritis und Nierendysfunktion	25 (21,0)	16 (22,9)
PT:Kreatinin im Blut erhöht	20 (16,8)	13 (18,6)
PT:akute Nierenschädigung	6 (5,0)	4 (5,7)
PT: Nierenversagen	1 (0,8)	1 (1,4)
Kategorie: Ausschlag	43 (36,1)	25 (35,7)
PT:Ausschlag	26 (21,8)	14 (20,0)
PT:Ausschlag makulo-papulös	10 (8,4)	5 (7,1)
PT:Dermatitis	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Dermatitis akneiform	4 (3,4)	2 (2,9)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
N	119	70
PT: Ausschlag papulös	4 (3,4)	3 (4,3)
PT: Ausschlag mit Juckreiz	4 (3,4)	3 (4,3)
PT: erythematöser Hautausschlag	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:makulöser Ausschlag	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Pemphigoid	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Pustel	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:blasiger Hautausschlag	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:toxischer Hautausschlag	1 (0,8)	1 (1,4)
Kategorie: Überempfindlichkeit	6 (5,0)	3 (4,3)
PT:Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	4 (3,4)	1 (1,4)
PT:Überempfindlichkeit	2 (1,7)	2 (2,9)
Kategorie: Nebenniereninsuffizienz	10 (8,4)	8 (11,4)
PT:Nebenniereninsuffizienz	9 (7,6)	7 (10,0)
PT:Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär	1 (0,8) 1 (0,8)	1 (1,4)
Kategorie: Hypothyreose/Thyroiditis	23 (19,3)	14 (20,0)
PT:Hypothyreose	22 (18,5)	13 (18,6)
PT:Thyroiditis	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Immunthyreoiditis	1 (0,8)	1 (1,4)
Kategorie: Hypothyreose	22 (18,5)	13 (18,6)
PT: Hypothyreose	22 (18,5)	13 (18,6)
Kategorie: Thyroiditis	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Thyroiditis	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Immunthyreoiditis	1 (0,8)	1 (1,4)
Kategorie: Diabetes mellitus	1 (0,8)	1 (1,4)
PT: Diabetes mellitus	1 (0,8)	1 (1,4)
Kategorie: Hyperthyroidismus	18 (15,1)	9 (12,9)
PT Hyperthyroidismus	18 (15,1)	9 (12,9)
Kategorie: Hypophysitis	5 (4,2)	4 (5,7)
PT: Hypophysitis	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Hypopituitarismus	2 (1,7)	2 (2,9)
Ausgewählte UE (n (%))		
Kategorie: Endokrine UE	41 (34,5)	25 (35,7)
PT:Hypothyreose	22 (18,5)	13 (18,6)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
N	119	70
PT:Hyperthyroidismus	18 (15,1)	9 (12,9)
PT:Nebenniereninsuffizienz	9 (7,6)	7 (10,0)
PT:Thyreotropin im Blut erniedrigt	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:Hypophysitis	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Thyroiditis	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Hypopituitarismus	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Autoimmune Erkrankung der Schilddrüse	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Immunthyreoiditis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Thyreotropin im Blut erhöht	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Diabetes mellitus	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Thyroxin frei erniedrigt	1 (0,8)	1 (1,4)
Kategorie: Gastrointestinale UE	72 (60,5)	44 (62,9)
PT:Diarrhö	72 (60,5)	44 (62,9)
PT:Kolitis	4 (3,4)	3 (4,3)
Kategorie: Hepatische UE	43 (36,1)	22 (31,4)
PT:Aspartataminotransferase erhöht	28 (23,5)	15 (21,4)
PT:Alaninaminotransferase erhöht	24 (20,2)	12 (17,1)
PT:alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (8,4)	7 (10,0)
PT:Bilirubin im Blut erhöht	8 (6,7)	3 (4,3)
PT:Transaminasen erhöht	8 (6,7)	4 (5,7)
PT:autoimmune Hepatitis	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Cholangitis	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Hepatitis	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Leberenzym erhöht	1 (0,8)	-
PT: Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,8)	1 (1,4)
Kategorie: Pulmonare UE	9 (7,6)	6 (8,6)
PT:Pneumonitis	8 (6,7)	5 (7,1)
PT:Immunvermittelte Pneumonitis	1 (0,8)	1 (1,4)
Kategorie: Renale UE	25 (21,0)	16 (22,9)
PT:Kreatinin im Blut erhöht	20 (16,8)	13 (18,6)
PT:akute Nierenschädigung	6 (5,0)	4 (5,7)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
N	119	70
PT:Blutharnstoff erhöht	1 (0,8)	-
PT:Nierenversagen	1 (0,8)	1 (1,4)
Kategorie: UE der Haut	72 (60,5)	43 (61,4)
PT:Pruritus	42 (35,3)	29 (41,4)
PT:Ausschlag	26 (21,8)	14 (20,0)
PT:Erythem	12 (10,1)	7 (10,0)
PT:Ausschlag makulo-papulös	10 (8,4)	5 (7,1)
PT:Urtikaria	6 (5,0)	3 (4,3)
PT:Ekzem	5 (4,2)	3 (4,3)
PT:Dermatitis	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Dermatitis akneiform	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Lichtempfindlichkeitsreaktion	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Ausschlag papulös	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Ausschlag mit Juckreiz	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:erythematöser Hautausschlag	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:makulöser Ausschlag	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Hauthypopigmentierung	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Hautreizung	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Pemphigoid	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Psoriasis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Pustel	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:blasiger Hautausschlag	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:toxischer Hautausschlag	1 (0,8)	1 (1,4)
Kategorie: Überempfindlichkeit/Infusionsreaktion	7 (5,9)	3 (4,3)
PT:Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	4 (3,4)	1 (1,4)
PT:Überempfindlichkeit	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Bronchospasmus	1 (0,8)	-
Andere UE von speziellem Interesse (n (%))		
Kategorie: Myasteniesyndrom	0	0
Kategorie: Demyelinations-Ereignis	0	0
Kategorie: Guillain-Barré-Syndrom	0	0

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
N	119	70
Kategorie: Pankreatitis-Ereignis	1 (0,8)	0
PT:Pankreatitis	1 (0,8)	-
Kategorie: Uveitis-Ereignis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Uveitis	1 (0,8)	1 (1,4)
Kategorie: Enzephalitis-Ereignis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Enzephalitis	1 (0,8)	1 (1,4)
Kategorie: Myokarditis-Ereignis	0	0
Kategorie: Myositis-/Rhabdomyolyse-Ereignis	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Myositis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT: Nekrotisierende Myositis	1 (0,8)	1 (1,4)
Kategorie: Graft versus Host Syndrom	0	0

PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

Innerhalb der immunvermittelten UE der Kategorie Hepatitis traten in der Population mit lokal bestimmtem bzw. zentral bestätigtem MSI-Status vorwiegend eine erhöhte Alaninaminotransferase (2,5 % bzw. 2,9 %) und erhöhte Aspartataminotransferase (2,5 % bzw. 2,9 %) sowie eine autoimmune Hepatitis (1,7 % bzw. 1,4 %) auf. In beiden Populationen wurden als Ereignisse zudem akute Nierenschädigungen (1,7 % bzw. 2,9 %), Kolitis und Diarrhö (jeweils 1,7 % bzw. 1,4 %) beobachtet. Die Betrachtung der ausgewählten UE brachte ebenfalls eine erhöhte Alaninaminotransferase (2,5 % bzw. 2,9 %) und Aspartataminotransferase (2,5 % bzw 2,9 %) zu Tage. Eine akute Nierenschädigung zeigte sich bei 1,7 % bzw. 2,9 % der Patienten innerhalb der Populationen.

Die einzigen berichteten anderen UEs von speziellem Interesse waren Pankreatitis (0,8 % in der Gesamtpopulation, keine beobachteten Fälle in der Sensitivitätsanalyse) sowie Uveitis, Enzephalitis, Myositis und nekrotisierende Myositis, die bei 0,8 % bzw. 1,4 % der Patienten auftraten.

Die meisten UESI waren dem Schweregrad 1–2 zuzuordnen. Die Mehrheit der UESI waren bei frühzeitiger Interventionen unter Verwendung der empfohlenen Behandlungsrichtlinien aber gut behandelbar und klangen wieder ab.

UE nach SOC und PT

Jegliche UE

Tabelle 4-155 (Anhang): Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – Jegliche UE auf Ebene der SOC und PT – Weitere Untersuchungen

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
SOC (n (%)) PT (n (%))		
N	119	70
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	104 (87,4)	61 (87,1)
PT:Fieber	53 (44,5)	33 (47,1)
PT:Ermüdung	41 (34,5)	25 (35,7)
PT:Asthenie	37 (31,1)	21 (30,0)
PT:grippeähnliche Erkrankung	18 (15,1)	12 (17,1)
PT:Schmerz	14 (11,8)	9 (12,9)
PT:Ödem peripher	13 (10,9)	7 (10,0)
PT:Schüttelfrost	9 (7,6)	7 (10,0)
PT:Schleimhautentzündung	6 (5,0)	5 (7,1)
PT:Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	6 (5,0)	4 (5,7)
PT:Gesichtsödem	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Unwohlsein	4 (3,4)	1 (1,4)
PT:Brustkorbschmerz	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:Kältegefühl	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Xerose	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Schmerzen an der Katheterstelle	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Wärmegefühl	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Gangstörung	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Lokalisiertes Ödem	2 (1,7)	-
PT:Ausschlag an der Katheterstelle	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Schwellung an der Katheterstelle	1 (0,8)	-
PT:Brustkorbbeschwerden	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Zyste	1 (0,8)	-
PT:frühzeitige Sättigung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hyperthermie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:verzögerte Heilung	1 (0,8)	1 (1,4)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Schmerzen an der Implantatstelle	1 (0,8)	-
PT:Entzündung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Entzündungsschmerz	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Ödem an der Injektionsstelle	1 (0,8)	-
PT:Knötchen	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Ödem	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Periphere Schwellung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Stenose	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:plötzlicher Tod	1 (0,8)	-
PT:Schwellung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:thrombosierter Gefäßstent	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	100 (84,0)	60 (85,7)
PT:Diarrhö	72 (60,5)	44 (62,9)
PT:Abdominalschmerz	38 (31,9)	19 (27,1)
PT:Übelkeit	38 (31,9)	23 (32,9)
PT:Erbrechen	31 (26,1)	20 (28,6)
PT:Obstipation	26 (21,8)	17 (24,3)
PT:Schmerzen Oberbauch	14 (11,8)	7 (10,0)
PT:Mundtrockenheit	11 (9,2)	9 (12,9)
PT:Zahnschmerzen	11 (9,2)	6 (8,6)
PT:Dyspepsie	7 (5,9)	5 (7,1)
PT:Bauch aufgetrieben	6 (5,0)	4 (5,7)
PT:Stomatitis	6 (5,0)	2 (2,9)
PT:gastroösophageale Refluxerkrankung	5 (4,2)	3 (4,3)
PT:Dünndarmobstruktion	5 (4,2)	3 (4,3)
PT:Kolitis	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Dysphagie	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Hämorrhoiden	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Darmobstruktion	4 (3,4)	4 (5,7)
PT:abdominale Beschwerden	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Analblutung	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:Flatulenz	3 (2,5)	3 (4,3)
PT:Gastritis	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:Dickdarmobstruktion	3 (2,5)	1 (1,4)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Rektalblutung	3 (2,5)	3 (4,3)
PT:Schmerzen Unterbauch	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Aszites	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Karies	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Meläna	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Mundschmerzen	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Proktalgie	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:abdominale Abwehrspannung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Analfistel	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Anale Inkontinenz	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Mundgeruch	1 (0,8)	-
PT:chronische Gastritis	1 (0,8)	-
PT:Duodenitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:enteroviszerale Fistel	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Stuhlverfärbung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:gastrointestinale Erkrankung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Gastrointestinalblutung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Gastrointestinalgeräusche anomal	1 (0,8)	-
PT:gastrointestinale Toxizität	1 (0,8)	-
PT:Zahnfleischerkrankung	1 (0,8)	-
PT:Gloßitis	1 (0,8)	-
PT:Blutstuhl	1 (0,8)	-
PT:Hiatushernie	1 (0,8)	-
PT:Hyperästhesie der Zähne	1 (0,8)	-
PT:Leistenbruch	1 (0,8)	-
PT:intestinaler Prolaps	1 (0,8)	-
PT:Jejunumulkus	1 (0,8)	-
PT:Dickdarmblutung	1 (0,8)	-
PT:Lippentrockenheit	1 (0,8)	-
PT:Lippenulzeration	1 (0,8)	-
PT:Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (0,8)	-
PT:Rötung der Mundschleimhaut	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Pankreatitis	1 (0,8)	-
PT:Paradontose	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Proktitis	1 (0,8)	1 (1,4)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:rektaler Ausfluß	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Zähne brüchig	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Zunge belegt	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84 (70,6)	49 (70,0)
PT:Nasopharyngitis	21 (17,6)	14 (20,0)
PT:Infektion der oberen Atemwege	14 (11,8)	8 (11,4)
PT:Harnwegsinfektion	14 (11,8)	10 (14,3)
PT:Sinusitis	11 (9,2)	10 (14,3)
PT:orale Candidose	10 (8,4)	6 (8,6)
PT:Rhinitis	9 (7,6)	5 (7,1)
PT:Grippe	8 (6,7)	6 (8,6)
PT:Gastroenteritis	7 (5,9)	6 (8,6)
PT:Pneumonie	7 (5,9)	4 (5,7)
PT:Bronchitis	6 (5,0)	5 (7,1)
PT:Konjunktivits	5 (4,2)	5 (7,1)
PT:Zystitis	5 (4,2)	2 (2,9)
PT:Infektion der unteren Atemwege	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Atemwegsinfektion	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:Hautinfektion	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:Furunkel	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Herpes zoster	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Sepsis	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Zahnabszess	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:Zahninfektion	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Virusinfektion	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Cholangitis infektiös	2 (1,7)	-
PT:Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät	2 (1,7)	-
PT:Ohreninfektion	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Augeninfektion	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:durch Pilze verursachte Hautinfektion	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Hordeolum	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Niereninfektion	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Infektion des Dickdarms	2 (1,7)	2 (2,9)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Infektion lokalisiert	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Meningitis	2 (1,7)	-
PT:Otitis media	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Pharyngitis	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:virale Infektion der oberen Atemwege	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:vulvovaginale Candidose	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:vulvovaginale Pilzinfektion	2 (1,7)	-
PT:bakterielle Infektion	1 (0,8)	-
PT:Balanitis durch Candida	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Katheterbakteriämie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Dermohypodermitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Enzephalitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Escherichia-Infektion	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Infektion des Augenlids	1 (0,8)	-
PT:Follikulitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:virale Gastroenteritis	1 (0,8)	-
PT:Gingivitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Leberinfektion	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Herpesvirus-Infektion	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Infektion an der Implantatstelle	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Infektion	1 (0,8)	-
PT:Klebsiella-Sepsis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Lungenabszess	1 (0,8)	-
PT:Lyme-Krankheit	1 (0,8)	-
PT:Meningoenzephalitis bakteriell	1 (0,8)	-
PT:Infektion mit Metapneumovirus	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Onychomykose	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:orale Pilzinfektion	1 (0,8)	-
PT:oraler Herpes	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Paronychie	1 (0,8)	-
PT:Pneumonie durch Pneumokokken	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:virale Pneumonie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Pseudomonas-Infektion	1 (0,8)	-
PT:Pustel	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Pyelonephritis	1 (0,8)	1 (1,4)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Pyurie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Sinusitis bakteriell	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Candida der Haut	1 (0,8)	-
PT:Weichteilinfektion	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Tracheobronchitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Harnleiterentzündung	1 (0,8)	-
PT:Bakterielle Harnwegsinfektion	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Harnwegsinfekt durch Pilze	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Harnwegsinfektion durch Pseudomonas	1 (0,8)	-
PT:Urosepsis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Vaginalinfektion	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Wundinfektion	1 (0,8)	-
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	80 (67,2)	47 (67,1)
PT:Pruritus	42 (35,3)	29 (41,4)
PT:Ausschlag	26 (21,8)	14 (20,0)
PT:trockene Haut	20 (16,8)	15 (21,4)
PT:Erythem	12 (10,1)	7 (10,0)
PT:Ausschlag makulo-papulös	10 (8,4)	5 (7,1)
PT:Alopezie	6 (5,0)	6 (8,6)
PT:nächtliche Schweißausbrüche	6 (5,0)	4 (5,7)
PT:Urtikaria	6 (5,0)	3 (4,3)
PT:Ekzem	5 (4,2)	3 (4,3)
PT:Dermatitis	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Dermatitis akneiform	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Lichtempfindlichkeitsreaktion	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Ausschlag papulös	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Ausschlag mit Juckreiz	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:erythematöser Hautausschlag	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:makulöser Ausschlag	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Hautläsion	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Akne	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Dermatitis bullös	2 (1,7)	2 (2,9)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Hyperhidrosis	2 (1,7)	-
PT:Intertrigo	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Onychoklasie	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Hautschmerzen	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Hauthyperpigmentierung	2 (1,7)	
PT:Hauthypopigmentierung	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Hautreizung	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Keratosis actinica	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Alopecia areata	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Dekubitalgeschwür	1 (0,8)	-
PT:Hautzyste	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Änderungen der Haarfarbe	1 (0,8)	-
PT:Haarwachstum anomal	1 (0,8)	-
PT:Hyperkeratose	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hypomelanosis guttata idiopathica	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Keloidnarbe	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:lichenoide Keratose	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Lipodistrophie erworben	1 (0,8)	-
PT:Nagelfurchung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Nageltoxizität	1 (0,8)	-
PT:Papel	1 (0,8)	-
PT:Pemphigoid	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Perioale Dermatitis	1 (0,8)	-
PT:Psoriasis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:blasiger Hautausschlag	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Narbenschmerz	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hautdepigmentierung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hautverfärbung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hautulkus	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Lentigo solaris	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:toxischer Hautausschlag	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Untersuchungen	78 (65,5)	44 (62,9)
PT:Aspartataminotransferase erhöht	28 (23,5)	15 (21,4)
PT:Alaninaminotransferase erhöht	24 (20,2)	12 (17,1)
PT:Lipase erhöht	22 (18,5)	10 (14,3)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Kreatinin im Blut erhöht	20 (16,8)	13 (18,6)
PT:Amylase erhöht	18 (15,1)	9 (12,9)
PT:Gewicht erniedrigt	14 (11,8)	8 (11,4)
PT:alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (8,4)	7 (10,0)
PT:Gewicht erhöht	10 (8,4)	7 (10,0)
PT:Bilirubin im Blut erhöht	8 (6,7)	3 (4,3)
PT:Transaminasen erhöht	8 (6,7)	4 (5,7)
PT:Thrombozytenzahl vermindert	6 (5,0)	4 (5,7)
PT:Thyreotropin im Blut erniedrigt	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Natrium im Blut erniedrigt	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Kalium im Blut erhöht	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:C-reaktives Protein erhöht	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Lymphozytenzahl erniedrigt	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Leukozytenzahl erniedrigt	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Leukozytenzahl erhöht	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Kalzium im Blut erhöht	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	1 (0,8)	-
PT:Magnesium im Blut erniedrigt	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Kalium im Blut erniedrigt	1 (0,8)	-
PT:Natrium im Blut erhöht	1 (0,8)	-
PT:Testosteron im Blut erniedrigt	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Thyreotropin im Blut erhöht	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Blutharnstoff erhöht	1 (0,8)	-
PT:Herzgeräusch	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Kreatininclearance erhöht	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hämatokrit erhöht	1 (0,8)	-
PT:Hämoglobin erniedrigt	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hämoglobin erhöht	1 (0,8)	-
PT:Herzfrequenz erniedrigt	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Leberenzym erhöht	1 (0,8)	-
PT:Thyroxin frei erniedrigt	1 (0,8)	1 (1,4)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	76 (63,9)	46 (65,7)
PT:Rückenschmerzen	36 (30,3)	19 (27,1)
PT:Arthralgie	25 (21,0)	12 (17,1)
PT:Schmerz in einer Extremität	14 (11,8)	7 (10,0)
PT:Myalgie	13 (10,9)	9 (12,9)
PT:Nackenschmerzen	9 (7,6)	6 (8,6)
PT:Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	8 (6,7)	3 (4,3)
PT:Muskelspasmen	7 (5,9)	3 (4,3)
PT:Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	6 (5,0)	4 (5,7)
PT:Gelenksteife	5 (4,2)	2 (2,9)
PT:Muskelschwäche	4 (3,4)	4 (5,7)
PT:muskuloskelettale Beschwerden	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:muskuloskelettale Steifigkeit	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:Wirbelsäulenschmerz	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Knochenschmerzen	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Osteoporose	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Rotatorensyndrom der Schulter	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Tendonitis	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:Arthritis	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Flankenschmerz	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Leistenschmerzen	2 (1,7)	-
PT:Gelenkschwellung	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Fistel	1 (0,8)	-
PT:Bandscheibenerkrankung	1 (0,8)	-
PT:eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Myopathie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Myositis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Nekrotisierende Myositis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Kieferschmerzen	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Polymyalgie rheumatica	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Spinalstenose	1 (0,8)	-
PT:Sehnenschmerzen	1 (0,8)	1 (1,4)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	75 (63,0)	45 (64,3)
PT:Husten	42 (35,3)	27 (38,6)
PT:Dyspnoe	18 (15,1)	9 (12,9)
PT:Schmerzen im Oropharynx	18 (15,1)	14 (20,0)
PT:Nasenverstopfung	11 (9,2)	7 (10,0)
PT:Pneumonitis	8 (6,7)	5 (7,1)
PT:allergische Rhinitis	6 (5,0)	4 (5,7)
PT:Hustensyndrom der oberen Atemwege	6 (5,0)	4 (5,7)
PT:Husten mit Auswurf	5 (4,2)	3 (4,3)
PT:Dysphonie	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:Hypoxie	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:Rhinorrhoe	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Giemen	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Lungenembolie	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Schlafapnö-Syndrom	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Asthma	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Belastungsdyspnoe	2 (1,7)	-
PT:Pleurärguß	2 (1,7)	-
PT:Niesen	2 (1,7)	-
PT:Aphonie	1 (0,8)	-
PT:Bronchospasmus	1 (0,8)	-
PT:Epistaxis	1 (0,8)	-
PT:Schluckauf	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Immunvermittelte Pneumonitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Lungenerkrankung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Erkrankung der Nase	1 (0,8)	-
PT:Obstruktion der oberen Atemwege	1 (0,8)	-
PT:obstruktive Atemwegserkrankung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Orthopnoe	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Pharynxödem	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:pulmonale Raumforderung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:respiratorische Insuffizienz	1 (0,8)	-
PT:Sinus Sekretstauung	1 (0,8)	1 (1,4)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Rachenreizung	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	68 (57,1)	39 (55,7)
PT:Appetit vermindert	31 (26,1)	18 (25,7)
PT:Dehydratation	11 (9,2)	7 (10,0)
PT:Hypomagnesiämie	11 (9,2)	9 (12,9)
PT:Hyperglykämie	9 (7,6)	6 (8,6)
PT:Hypokaliämie	9 (7,6)	6 (8,6)
PT:Hyponatriämie	9 (7,6)	6 (8,6)
PT:Hyperkaliämie	7 (5,9)	4 (5,7)
PT:Hypokalzämie	6 (5,0)	5 (7,1)
PT:Hyperkalzämie	5 (4,2)	3 (4,3)
PT:Hypalbuminämie	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:Hypoglykämie	4 (3,4)	1 (1,4)
PT:Hypophosphatämie	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Eisenmangel	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:Zelltod	3 (2,5)	-
PT:Hypertriglyzeridämie	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Vitamin D-Mangel	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Diabetes mellitus	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Gicht	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hyperlipasämie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hypernatriämie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hyperphagie	1 (0,8)	-
PT:Hypovitaminose	1 (0,8)	-
PT:Mangelernährung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Diabetes mellitus Typ 2	1 (0,8)	-
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	58 (48,7)	42 (60,0)
PT:Anämie	41 (34,5)	30 (42,9)
PT:Thrombozytopenie	16 (13,4)	11 (15,7)
PT:Neutropenie	9 (7,6)	7 (10,0)
PT:Anämie bei chronischer Krankheit	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hypersplenismus	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Leukozytose	1 (0,8)	1 (1,4)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Leukopenie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Lymphknotenschmerzen	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Lympherkrankungen	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Lymphopenie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Anämie mikrozytär	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Funktionsstörung der Neutrophilen	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	53 (44,5)	30 (42,9)
PT:Kopfschmerz	25 (21,0)	15 (21,4)
PT:Schwindelgefühl	12 (10,1)	5 (7,1)
PT:Parästhesie	10 (8,4)	6 (8,6)
PT:periphere Neuropathie	8 (6,7)	4 (5,7)
PT:Neuralgie	6 (5,0)	4 (5,7)
PT:Erinnerungsvermögen eingeschränkt	5 (4,2)	4 (5,7)
PT:Ischialgie	5 (4,2)	2 (2,9)
PT:Geschmacksstörung	4 (3,4)	4 (5,7)
PT:Synkope	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:periphere sensorische Neuropathie	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:Dysarthrie	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Krampfanfall	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Tremor	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Aphasie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Ataxie	1 (0,8)	-
PT:Karpaltunnelsyndrom	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Kopfnicksyndrom	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Epilepsie	1 (0,8)	-
PT:Hypoästhesie	1 (0,8)	-
PT:Migräne	1 (0,8)	-
PT:Polyneuropathie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Präsynkope	1 (0,8)	-
PT:psychomotorische Hyperaktivität	1 (0,8)	-
PT:Pyramidenbahnsyndrom	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Somnolenz	1 (0,8)	-
PT:Gesichtsfelddefekt	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	41 (34,5)	22 (31,4)
PT:Schlaflosigkeit	26 (21,8)	13 (18,6)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Angst	14 (11,8)	10 (14,3)
PT:Depression	6 (5,0)	2 (2,9)
PT:Agitiertheit	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:depressive Verstimmung	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Alkoholismus	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:flacher Affekt	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Reizbarkeit	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Gemütszustand verändert	1 (0,8)	-
PT:Durchschlafstörung	1 (0,8)	-
PT:Alptraum	1 (0,8)	-
PT:Psychose	1 (0,8)	-
PT:vorzeitiges Erwachen	1 (0,8)	-
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	39 (32,8)	21 (30,0)
PT:Sturz	10 (8,4)	6 (8,6)
PT:Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	4 (3,4)	1 (1,4)
PT:Kontusion	3 (2,5)	3 (4,3)
PT:Hautabschürfung	3 (2,5)	3 (4,3)
PT:Komplikation eines gastrointestinalen Stomas	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Verletzung der Gliedmaßen	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Hauteinriss	2 (1,7)	-
PT:Sonnenbrand	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Thermalverbrennung	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Fraktur des Schlüßelbeins	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Fraktur des Fußes	1 (0,8)	-
PT:Fraktur der Hand	1 (0,8)	-
PT:Verletzung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Gelenksluxation	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Fraktur einer unteren Extremität	1 (0,8)	-
PT:Fraktur eines Lendenwirbels	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Muskelriss	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Überdosis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Verletzung des Hüftknochens	1 (0,8)	-
PT:Blutung nach einem Eingriff	1 (0,8)	1 (1,4)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Radiusfraktur	1 (0,8)	-
PT:Wirbelfraktur	1 (0,8)	-
PT:Erythem an der Stomastelle	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Stomahernie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Zahnabbruch	1 (0,8)	-
PT:traumatische Fraktur	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Fraktur einer oberen Extremität	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Harnwegs-Stomakomplikation	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Erythem an der Stelle eines Gefäßzugangs	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Wunde	1 (0,8)	-
PT:Handgelenksfraktur	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Gefäßerkrankungen	39 (32,8)	22 (31,4)
PT:Hypertonie	16 (13,4)	10 (14,3)
PT:Hypotonie	10 (8,4)	7 (10,0)
PT:Hämatom	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:Embolie	2 (1,7)	-
PT:Hitzewallung	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Lymphödem	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Thrombose der vena subclavia	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Aortenstenose	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Verschluß der Arteria iliaca	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Jugularvenenthrombose	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Blässe	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Beckenvenenthrombose	1 (0,8)	-
PT:Periphere Venenerkrankung	1 (0,8)	-
PT:postthrombotisches Syndrom	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Vena cava superior	1 (0,8)	-
PT:Venenthrombose	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Endokrine Erkrankungen	38 (31,9)	24 (34,3)
PT:Hypothyreose	22 (18,5)	13 (18,6)
PT:Hyperthyroidismus	18 (15,1)	9 (12,9)
PT:Nebenniereninsuffizienz	9 (7,6)	7 (10,0)
PT:Hypophysitis	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Thyroiditis	3 (2,5)	2 (2,9)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Hypopituitarismus	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Mangel an adrenocorticotropem Hormon	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Autoimmune Erkrankung der Schilddrüse	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Immunthyreoiditis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Cushingoid	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Endokrine Störung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Unangemessene antidiuretische Hormonsekretion	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	24 (20,2)	11 (15,7)
PT:Progreßion eines malignen Neoplasmas	12 (10,1)	6 (8,6)
PT:Brustkrebs	2 (1,7)	-
PT:seborrhoische Keratose	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Basalzellkarzinom	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Bowen Krankheit	1 (0,8)	-
PT:Krebsschmerzen	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:infiziertes Neoplasma	1 (0,8)	-
PT:bösartige Neubildung des Rückenmarks	1 (0,8)	-
PT:Hautmetastasen	1 (0,8)	-
PT:Metastase	1 (0,8)	-
PT:bösartige Neubildung	1 (0,8)	-
PT:Plattenepithelkarzinom	1 (0,8)	-
PT:Plattenepithelkarzinom der Haut	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:tumor-bedingtes Fieber	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (19,3)	15 (21,4)
PT:Dysurie	8 (6,7)	5 (7,1)
PT:akute Nierenschädigung	6 (5,0)	4 (5,7)
PT:Hämaturie	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Nykturie	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:Pollakisurie	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Nephrolithiasis	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Strangurie	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Harninkontinenz	2 (1,7)	1 (1,4)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Harnretention	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Blasenspasmus	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Chromurie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hydronephrose	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Harndrang	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Proteinurie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Nierenversagen	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Schmerzen im Harnwegsbereich	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Augenerkrankungen	14 (11,8)	10 (14,3)
PT:Trockenes Auge	5 (4,2)	3 (4,3)
PT:Sehen verschwommen	5 (4,2)	3 (4,3)
PT:Katarakt	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Blindheit	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Mouches volantes	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Blepharospasmus	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Bindehautblutung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Glaukom	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Tränensekretion verstärkt	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Uveitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Sehverschlechterung	1 (0,8)	-
PT:Glaskörperablösung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Xerophthalmia	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Herzerkrankungen	13 (10,9)	8 (11,4)
PT:Palpitationen	5 (4,2)	4 (5,7)
PT:Sinusbradykardie	3 (2,5)	-
PT:Bradykardie	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Sinustachykardie	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Tachykardie	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Aortenklappenstenose	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Vorhofflimmern	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Atrioventrikulärer Block ersten Grades	1 (0,8)	-
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	13 (10,9)	9 (12,9)
PT:Vertigo	5 (4,2)	3 (4,3)
PT:Ohrenbeschwerden	3 (2,5)	2 (2,9)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Tinnitus	3 (2,5)	3 (4,3)
PT:Ohrschmerzen	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Taubheit	1 (0,8)	-
PT:Ohrenjucken	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Otorrhö	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	13 (10,9)	8 (11,4)
PT:hepatozelluläre Schädigung	3 (2,5)	3 (4,3)
PT:Ikterus	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:autoimmune Hepatitis	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Gallengangobstruktion	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Cholangitis	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Cholestase	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Hepatitis	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hypertransaminasämie	1 (0,8)	-
PT:Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,8)	-
PT:nicht-alkoholische Steatohepatitis	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (9,2)	6 (8,6)
PT:Beckenschmerz	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Hodenschmerz	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Raumforderung im der Brust	1 (0,8)	-
PT:Beschwerden im Genitalbereich	1 (0,8)	-
PT:Skrotalerythem	1 (0,8)	-
PT:Hodenhypertrophie	1 (0,8)	-
PT:vaginale Blutung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:vulvovaginaler Pruritus	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	8 (6,7)	7 (10,0)
PT:Überempfindlichkeit	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Jahreszeitbedingte Allergie	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Kontrastmittelallergie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Kontrastmittelreaktion	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Sarkoidose	1 (0,8)	1 (1,4)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Hydrozele	2 (1,7)	1 (1,4)
SOC:Produktprobleme	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Thrombose in einem Medizinprodukt	1 (0,8)	1 (1,4)
PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*		

Jegliche UE: Die häufigsten UE traten in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf, und zwar bei 87,4 % (MSI-Status lokal bestimmt) bzw. 87,1 % (MSI-Status zentral bestätigt) der Patienten. Innerhalb der SOC stellten in beiden Populationen prozentual Fieber (44,5 % bzw. 47,1 %), Ermüdung (34,5 % bzw. 35,7 %) und Asthenie (31,1 % bzw. 30,0 %) die drei häufigsten UE dar. Die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ folgte mit 84,0 % (MSI-Status lokal bestimmt) und 85,7 % (MSI-Status zentral bestätigt) hinsichtlich der Häufigkeit der UE. Hier waren insbesondere die PTs Diarrhö (60,5 % bzw. 62,9 %), Abdominalschmerz (31,9 % bzw. 27,1 %), Übelkeit (31,9 % bzw. 32,9 %) und Erbrechen (26,1 % bzw. 28,6 %) auffällig. Dritthäufigste SOC war „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit 70,6 % bzw. 70,0 % betroffenen Patienten. Auf PT-Ebene traten dabei vor allem Nasopharyngitis (17,6 % bzw. 20,0 %), Infektionen der oberen Atemwege (11,8 % bzw. 11,4 %), Harnwegsinfektionen (11,8 % bzw. 14,3 %) sowie Sinusitis (9,2 % bzw. 14,3 %) auf.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Tabelle 4-156 (Anhang): Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT – Weitere Untersuchungen

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
SOC (n (%)) PT (n (%))		
N	119	70
SOC: Untersuchungen	35 (29,4)	16 (22,9)
PT:Lipase erhöht	15 (12,6)	7 (10,0)
PT:Aspartataminotransferase erhöht	12 (10,1)	7 (10,0)
PT:Alaninaminotransferase erhöht	9 (7,6)	5 (7,1)
PT:Transaminasen erhöht	7 (5,9)	3 (4,3)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Amylase erhöht	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:Bilirubin im Blut erhöht	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Gewicht erhöht	2 (1,7)	-
PT:alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,8)	-
PT:Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,8)	-
PT:Natrium im Blut erniedrigt	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:C-reaktives Protein erhöht	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26 (21,8)	17 (24,3)
PT:Diarrhö	9 (7,6)	8 (11,4)
PT:Abdominalschmerz	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:Kolitis	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Dünndarmobstruktion	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Darmobstruktion	3 (2,5)	3 (4,3)
PT:Dickdarmobstruktion	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:Erbrechen	3 (2,5)	3 (4,3)
PT:abdominale Beschwerden	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Schmerzen Oberbauch	1 (0,8)	-
PT:Dysphagie	1 (0,8)	-
PT:enteroviszerale Fistel	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:gastrointestinale Erkrankung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:intestinaler Prolaps	1 (0,8)	-
PT:Übelkeit	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Pankreatitis	1 (0,8)	-
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (16,8)	11 (15,7)
PT:Pneumonie	3 (2,5)	3 (4,3)
PT:Sepsis	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Niereninfektion	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Infektion des Dickdarms	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Meningitis	2 (1,7)	-
PT:Cholangitis infektiös	1 (0,8)	-
PT:Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät	1 (0,8)	-

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Enzephalitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Leberinfektion	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Herpes zoster	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Infektion an der Implantatstelle	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Infektion	1 (0,8)	-
PT:Klebsiella-Sepsis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Meningönzephalitis bakteriell	1 (0,8)	-
PT:Infektion mit Metapneumovirus	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:virale Pneumonie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Pseudomonas-Infektion	1 (0,8)	-
PT:Zahnabszess	1 (0,8)	-
PT:Urosepsis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Wundinfektion	1 (0,8)	-
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	15 (12,6)	6 (8,6)
PT:Progression eines malignen Neoplasmas	12 (10,1)	6 (8,6)
PT:Brustkrebs	2 (1,7)	-
PT:bösartige Neubildung des Rückenmarks	1 (0,8)	-
PT:bösartige Neubildung	1 (0,8)	-
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (10,9)	10 (14,3)
PT:Anämie	10 (8,4)	8 (11,4)
PT:Neutropenie	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Thrombozytopenie	2 (1,7)	2 (2,9)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungßtörungen	13 (10,9)	8 (11,4)
PT:Hyponatriämie	5 (4,2)	3 (4,3)
PT:Appetit vermindert	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Dehydratation	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Hypophosphatämie	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Hyperglykämie	1 (0,8)	-
PT:Hypokaliämie	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (9,2)	8 (11,4)
PT:Asthenie	4 (3,4)	4 (5,7)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Ermüdung	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:grippeähnliche Erkrankung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Unwohlsein	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Schmerz	1 (0,8)	-
PT:plötzlicher Tod	1 (0,8)	-
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	9 (7,6)	5 (7,1)
PT:autoimmune Hepatitis	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Gallengangobstruktion	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Hepatitis	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Cholangitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Cholestase	1 (0,8)	-
PT:hepatozelluläre Schädigung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,8)	-
PT:Ikterus	1 (0,8)	-
SOC: Endokrine Erkrankungen	8 (6,7)	7 (10,0)
PT:Nebenniereninsuffizienz	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Hypophysitis	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Mangel an adrenocorticotropem Hormon	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Autoimmune Erkrankung der Schilddrüse	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Immunthyreoiditis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hypopituitarismus	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hypothyreose	1 (0,8)	-
PT:Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Thyroiditis	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (6,7)	5 (7,1)
PT:Dyspnö	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Lungenembolie	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Husten	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:obstruktive Atemwegserkrankung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Pneumonitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:respiratorische Insuffizienz	1 (0,8)	-
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (5,9)	4 (5,7)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Rückenschmerzen	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:Arthralgie	1 (0,8)	-
PT:Knochenschmerzen	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Flankenschmerz	1 (0,8)	-
PT:Myalgie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Nekrotisierende Myositis	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (5,9)	6 (8,6)
PT:Ausschlag	4 (3,4)	4 (5,7)
PT:Pruritus	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Psoriasis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Ausschlag makulo-papulös	1 (0,8)	-
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	6 (5,0)	3 (4,3)
PT:Synkope	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Kopfschmerz	2 (1,7)	-
PT:periphere Neuropathie	1 (0,8)	-
PT:Krampfanfall	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (4,2)	4 (5,7)
PT:Fraktur des Schlüsselbeins	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Verletzung der Gliedmaßen	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Fraktur einer unteren Extremität	1 (0,8)	-
PT:Fraktur einer oberen Extremität	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Harnwegs-Stomakomplikation	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Handgelenksfraktur	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Gefäßerkrankungen	5 (4,2)	3 (4,3)
PT:Hypertonie	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Hypotonie	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Aortenstenose	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Herzerkrankungen	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Aortenklappenstenose	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Vorhofflimmern	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Atrioventrikulärer Block ersten Grades	1 (0,8)	-
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (2,5)	3 (4,3)
PT:akute Nierenschädigung	3 (2,5)	3 (4,3)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	2 (1,7)	-
PT:Schlaflosigkeit	1 (0,8)	-
PT:Gemütszustand verändert	1 (0,8)	-
PT:Psychose	1 (0,8)	-
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,8)	-
PT:Taubheit	1 (0,8)	-
SOC: Augenerkrankungen	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Uveitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*		

Schwere UE: Schwere UE traten bei den Patienten vorwiegend in der SOC „Untersuchungen“ mit 29,4 % für die Gesamtpopulation (MSI-Status lokal bestimmt) und 22,9 % für die Population der Sensitivitätsanalyse (MSI-Status zentral bestätigt) auf. Innerhalb der SOC waren vor allem die PTs Lipase erhöht (12,6 % bzw. 10,0 %), Aspartataminotransferase erhöht (10,1 % bzw. 10,0 %) sowie Alaninaminotransferase erhöht (7,6 % bzw. 7,1 %) auffällig. SOC mit den am zweithäufigsten aufgetretenen schweren UE war „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (21,8 % (MSI-Status lokal bestimmt) bzw. 24,3 % (MSI-Status zentral bestätigt)). Auf PT-Ebene ensprach dies vor allem einen hohen Auftreten von Diarrhö (7,6 % bzw. 11,4 %), Abdominalschmerz (3,4 % bzw. 2,9 %), Kolitis (3,4 % bzw. 4,3 %) und Dünndarmobstruktion (3,4 % bzw. 4,3 %). Schwere UE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurden bei 16,8 % bzw. 15,7 % aller Patienten gemeldet, innerhalb dieser Klasse kam es am häufigsten zu einer Pneumonie (2,5 % bzw. 4,3 %), gefolgt von einer Sepsis (2,5 % bzw. 2,9 %) und Niereninfektionen (1,7 % bzw. 2,9 %).

Schwerwiegende UE (SUE)

Tabelle 4-157 (Anhang): Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – Schwerwiegende UE auf Ebene der SOC und PT – Weitere Untersuchungen

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
SOC (n (%)) PT (n (%))		
N	119	70

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (20,2)	15 (21,4)
PT:Dünndarmobstruktion	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:Abdominalschmerz	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:Kolitis	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Diarrhoe	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:Darmobstruktion	3 (2,5)	3 (4,3)
PT:Dickdarmobstruktion	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:abdominale Beschwerden	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Schmerzen Oberbauch	1 (0,8)	-
PT:Analfistel	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Aszites	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:enteroviszerale Fistel	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:gastrointestinale Erkrankung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Gastrointestinalblutung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Meläna	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Pankreatitis	1 (0,8)	-
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	18 (15,1)	8 (11,4)
PT:Progression eines malignen Neoplasmas	12 (10,1)	6 (8,6)
PT:Basalzellkarzinom	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Brustkrebs	1 (0,8)	-
PT:bösartige Neubildung des Rückenmarks	1 (0,8)	-
PT:Metastase	1 (0,8)	-
PT:bösartige Neubildung	1 (0,8)	-
PT:Plattenepithelkarzinom	1 (0,8)	-
PT:Plattenepithelkarzinom der Haut	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (12,6)	8 (11,4)
PT:Cholangitis infektiös	2 (1,7)	-
PT:Infektion des Dickdarms	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Pneumonie	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Bronchitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Infektion im Zusammenhang mit einem medizinischen Gerät	1 (0,8)	-

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Enzephalitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Escherichia-Infektion	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Klebsiella-Sepsis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Lungneabszess	1 (0,8)	-
PT:Meningitis	1 (0,8)	-
PT:Meningönzephalitis bakteriell	1 (0,8)	-
PT:virale Pneumonie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Pseudomonas-Infektion	1 (0,8)	-
PT:Pyelonephritis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Sepsis	1 (0,8)	-
PT:Harnwegsinfektion	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Bakterielle Harnwegsinfektion	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Urosepsis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Wundinfektion	1 (0,8)	-
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (7,6)	6 (8,6)
PT:Fieber	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:grippeähnliche Erkrankung	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Schmerz	1 (0,8)	-
PT:Stenose	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:plötzlicher Tod	1 (0,8)	-
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (7,6)	7 (10,0)
PT:Fraktur des Schlüsselbeins	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Sturz	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (0,8)	-
PT:Verletzung der Gliedmaßen	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Fraktur eines Lendenwirbels	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Blutung nach einem Eingriff	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Wirbelfraktur	1 (0,8)	-
PT:Fraktur einer oberen Extremität	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Harnwegs-Stomakomplikation	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Handgelenksfraktur	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Endokrine Erkrankungen	8 (6,7)	6 (8,6)
PT:Nebenniereninsuffizienz	2 (1,7)	1 (1,4)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Hypophysitis	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Mangel an adrenocorticotropem Hormon	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Immunthyreoiditis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hypopituitarismus	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hypothyreose	1 (0,8)	-
PT:Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Thyroiditis	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	7 (5,9)	6 (8,6)
PT:Gallengangobstruktion	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:autoimmune Hepatitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Cholestase	1 (0,8)	-
PT:Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hepatitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:hepatozelluläre Schädigung	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (5,0)	4 (5,7)
PT:chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Dyspnoe	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Pleurärguß	1 (0,8)	-
PT:Pneumonitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Lungenembolie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:respiratorische Insuffizienz	1 (0,8)	-
SOC: Untersuchungen	5 (4,2)	1 (1,4)
PT:Bilirubin im Blut erhöht	2 (1,7)	-
PT:Transaminasen erhöht	2 (1,7)	-
PT:Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,8)	-
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (4,2)	3 (4,3)
PT:Dehydratation	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Hyperglykämie	1 (0,8)	-
PT:Mangelernährung	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:Rückenschmerzen	2 (1,7)	-

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:Myopathie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Nekrotisierende Myositis	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	4 (3,4)	2 (2,9)
PT:Synkope	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Epilepsie	1 (0,8)	-
PT:Krampfanfall	1 (0,8)	-
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (3,4)	3 (4,3)
PT:akute Nierenschädigung	3 (2,5)	3 (4,3)
PT:Hämaturie	1 (0,8)	-
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (2,5)	3 (4,3)
PT:Anämie	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Neutropenie	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Thrombozytopenie	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Herzerkrankungen	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Aortenklappenstenose	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Vorhofflimmern	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Atrioventrikulärer Block ersten Grades	1 (0,8)	-
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Alkoholismus	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Psychose	1 (0,8)	-
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Psoriasis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Ausschlag	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Produktprobleme	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Thrombose in einem Medizinprodukt	1 (0,8)	1 (1,4)

PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

SUE: SUE traten vor allem im SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf: 20,2 % (MSI-Status lokal bestimmt) bzw. 21,4 % (MSI-Status zentral bestätigt) der Patienten hatten ein SUE, das dieser Klasse zugeordnet weren konnte. Auf PT-Ebene waren vor allem Dünndarmobstruktion (3,4 % bzw. 4,3 %), Abdominalschmerz (2,5 % bzw. 1,4 %) und Kolitis (2,5 % bzw. 2,9 %) relevant. Bei 10,1 % (MSI-Status lokal bestimmt) bzw. 8,6 % (MSI-Status zentral bestätigt) der Patienten wurde ein SUE der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildung (einschl. Zysten und Polypen)“ festgestellt. Dies entspricht primär den PTs Progression eines malignen Neoplasmas (10,1 % bzw. 8,6 %), Basalzellkarzinom (0,8 % bzw. 1,4 %) sowie Plattenepithelkarzom der Haut (0,8 % bzw. 1,4 %). Das SOC mit der dritthäufigsten Frequenz war „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit 12,6 % (MSI-Status lokal bestimmt) bzw. 11,4 % (MSI-Status zentral bestätigt) betroffenen Patienten. Die häufigsten PTs dieser Klasse waren dabei Cholangitis infektiös (1,7 % bzw. 0 %), Infektion des Dickdarms (1,7 % bzw. 2,9 %) und Pneumonie (1,7 % bzw. 2,9 %).

UE, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-158 (Anhang): Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – UE, die zu Therapieabbrüchen führten, auf Ebene der SOC und PT – Weitere Untersuchungen

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
SOC (n (%)) PT (n (%))		
N	119	70
SOC: Untersuchungen	6 (5,0)	4 (5,7)
PT:Alaninaminotransferase erhöht	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Aspartataminotransferase erhöht	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Lipase erhöht	1 (0,8)	-
PT:Transaminasen erhöht	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	5 (4,2)	1 (1,4)
PT:Progression eines malignen Neoplasmas	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:Brustkrebs	2 (1,7)	-
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (2,5)	1 (1,4)
PT:Kolitis	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Diarrhoe	2 (1,7)	1 (1,4)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	3 (2,5)	2 (2,9)
PT:autoimmune Hepatitis	2 (1,7)	1 (1,4)

CA209-142	***Gesamtpopulation (MSI-High-Status lokal bestimmt)***	***Sensitivitätsanalyse (MSI-High-Status zentral bestätigt)***
PT:hepatozelluläre Schädigung	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,7)	1 (1,4)
PT:Enzephalitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Meningitis	1 (0,8)	-
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:akute Nierenschädigung	2 (1,7)	2 (2,9)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,7)	2 (2,9)
PT:Immunvermittelte Pneumonitis	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Pneumonitis	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Thrombozytopenie	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Endokrine Erkrankungen	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Nebenniereninsuffizienz	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Hypopituitarismus	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungßtörungen	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Dehydratation	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,8)	1 (1,4)
PT:Nekrotisierende Myositis	1 (0,8)	1 (1,4)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,8)	-
PT:Epilepsie	1 (0,8)	-
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,8)	-
PT:Raumforderung im der Brust	1 (0,8)	-

PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

UE, die zum Therapieabbruch führten: Innerhalb der UE, die zum Therapieabbruch führten, dominierte die SOC „Untersuchungen“ mit 5,0 % (MSI-Status lokal bestimmt) bzw. 5,7 % (MSI-Status zentral bestätigt) betroffener Patienten. Dabei wurden vor allem die PTs

Alaninaminotransferase erhöht (2,5 % bzw. 2,9 %), Aspartataminotransferase erhöht (2,5 % bzw. 2,9 %) und Kreatinin im Blut erhöht (0,8 % bzw. 1,4 %) als Grund für einen Therapieabbruch registriert. Zweithäufigste SOC war „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (4,2 % bzw. 1,4 %), für die nur zwei PTs gemeldet wurden: Progression eines malignen Neoplasmas (2,5 %, MSI-Status lokal bestimmt bzw. 1,4 %, MSI-Status zentral bestätigt) und Brustkrebs (1,7 % bzw. 0 %). Auch die SOCs „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Leber- und Gallenerkrankungen“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ wurden von mehr als einem Patienten berichtet.

Anhang 4-G2: Confounder beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Executive Summary

Für die frühe Nutzenbewertung des Wirkstoffes Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mKRK) mit dMMR/MSI-H nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie liegt lediglich eine nicht-kontrollierte Kohortenstudie vor. Daher plant Bristol-Myers Squibb einen Confounder-adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen und im Nutzendossier darzustellen. Die potenziell relevanten Confounder im oben genannten Anwendungsgebiet wurden systematisch erhoben, dokumentiert und nach Häufigkeit kategorisiert.

Durch eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane mit prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation indirekter Vergleiche bzw. Netzwerkmetaanalysen wurden 58 Publikationen als relevant identifiziert und genauer untersucht. In 13 dieser Publikationen wurden indirekte Vergleiche – basierend auf klinischen Studien oder retrospektiv erhobenen Daten – mit einer Confounder-Adjustierung beschrieben.

Die am häufigsten für die Adjustierung der indirekten Vergleiche verwendeten Confounder sind:

Tabelle 4-159 (Anhang): Häufig verwendete Confounder für die Adjustierung indirekter Vergleiche bei mKRK

Confounder	**Quelle**													**Anzahl von Publikationen, die den Confounder verwenden**[1]
	[31]	**[32]**	**[33]**	**[34]**	**[35]**	**[36]**	**[37]**	**[38]**	**[39]**	**[40]**	**[41]**	**[42]**	**[43]**	
Alter	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		11
Lokalisation des Primärtumors (Kolon, Rektum)	X	X		X	X	X	X		X		X		X	9
Geschlecht	X	X			X	X		X			X	X	X	8
ECOG PS	X			X	X				X		X	X	X	7
Anzahl der metastatischen Stellen/Organe	X				X	X	X						X	5
Primäre Tumorresektion		X				X			X					3
KRAS-Mutation		X		X	X									3
Region				X	X						X			3
Tumorstadium bei Diagnose	X	X									X			3
Jahr der Diagnose		X					X							2
Rasse					X						X			2
Vorherige adjuvante Therapie	X								X					2

Dauer der Erstlinien-Chemotherapie								X			X			2
Art des Chemotherapie-Backbones (Oxaliplatin-basiert, Irinotecan-basiert)										X	X			2
NRAS-Mutation		X									X			2
BRAF-Mutation		X									X			2
Charlson Comorbidity Score								X			X			2
[1]) Die Publikationen basieren mehrheitlich auf unterschiedlichen Studien.														

Anhand der vorliegenden systematischen Literaturrecherche konnten somit relevante Confounder identifiziert werden, welche bereits zur Adjustierung von publizierten indirekten Vergleichen im Indikationsgebiet mKRK verwendet wurden.

Hintergrund

Anwendungsgebiet

Das erwartete Anwendungsgebiet von Nivolumab, einem PD-1-inhibierenden Antikörper, in Kombination mit Ipilimumab, einem CTLA-4-inhibierenden Antikörper, ist die Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) in Verbindung mit einem Defekt des DNA-Mismatch-Reparatursystems (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie.

Der Begriff des KRK umfasst alle bösartigen Tumoren des Kolons und des Rektums. Das dMMR führt zu einer fehlerhaften DNA-Replikation, die in einem hypermutierten Phänotyp mit hoher Instabilität der Mikrosatellitensequenzen (MSI-H) resultiert [44]. Im Zusammenhang hiermit kommt es oftmals zu Frameshift-Mutationen, welche zur Inaktivierung von Tumorsuppression oder zur Erhöhung der Tumorimmunogenität führen können [45]. Patienten mit metastasiertem MSI-H-KRK sind zum einen schwerwiegend erkrankt, zum anderen durch die Vorbehandlungen teilweise stark vorbelastet, und haben auch keine Perspektive auf Heilung, da alle derzeit verfügbaren Therapieoptionen eine unzureichende Wirksamkeit aufweisen.

Zielsetzung

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im AWG mKRK mit dMMR oder MSI-H plant BMS einen Confounder-adjustierten indirekten Vergleich (ohne Brückenkomparator). Gemäß Vorgaben des G-BA müssen die dafür relevanten Confounder systematisch erhoben werden.

Hierfür werden in einer systematischen Literaturrecherche und einer zusätzlichen Handsuche indirekte Vergleiche und Netzwerkmetaanalysen in der Indikation mKRK identifiziert, um im Anschluss Art und Umfang der verwendeten Adjustierungen mittels Confoundern bzw. Kovariaten zu extrahieren. Die in den identifizierten indirekten Vergleichen verwendeten Kovariaten und deren Auswahlprozess werden dokumentiert.

Herangehensweise

Es wurde wie folgt vorgegangen:

- **Beschreibung der Methodik**
    - Fragestellung gemäß PICOS-Schema
    - Definition der Ein- und Ausschlusskriterien
    - Formulierung der Suchstrategie (Systematische Recherche und Handsuche)
    - Qualitätssicherung der Extraktion relevanter Treffer
- **Darstellung der Ergebnisse**

- Listung und kurze Charakterisierung der identifizierten Studien (mKRK)
- Listung und nähere Charakterisierung der identifizierten Studien mit Confoundern
- Zuordnung der genannten klinischen Studien zu den Publikationen
- Häufigkeit der Nennung der Confounder in den verschiedenen Publikationen
- Clusterbildung nach Art des Confounders

- **Diskussion der identifizierten Confounder**

Methodik

Fragestellung gemäß PICOS-Schema

Es werden indirekte Vergleiche bzw. Netzwerkmetaanalysen im Anwendungsgebiet mKRK gesucht und dort die verwendeten Confounder identifiziert. Es werden nur diejenigen Publikationen als relevant erachtet, die Informationen über Confounder (in den Analysen berücksichtige Kovariaten) enthalten.

Tabelle 4-160 (Anhang): PICOS-Schema Confounder-Recherche

PICOS	**Beschreibung**
Population	Erwachsene Patienten mit metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK)
Intervention	Jegliche medikamentöse Behandlung
Comparator	Jegliche medikamentöse Behandlung
Outcomes	Jegliche Endpunkte
Studientyp	Jede Art von indirekten Vergleichen: • ITC nach Bucher • ITC mittels *Propensity Score Matching* (PSM) • Netzwerk-Metaanalysen (NMA) • *Matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) • *Simulated treatment comparison* (STC) • Andere Arten von ITC Es müssen Informationen zu den in den Analysen berücksichtigten Kovariaten enthalten sein.

ITC*: Indirect treatment comparison*; MAIC: *Matching-adjusted indirect comparison*; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; PSC: *Propensity Score Matching*; STC: *Simulated treatment comparison*

Population

Relevant für diese systematische Literaturrecherche sind erwachsene Patienten mit mKRK. Für eine möglichst sensitive Suche im Anwendungsgebiet wurde von einer weiteren Einschränkung auf mKRK-Patienten mit dMMR oder MSI-H abgesehen. Es wird davon ausgegangen, dass die identifizierten Confounder i. d. R. unabhängig vom Vorliegen eines dMMR- bzw. MSI-H-Status relevant sind.

Intervention und Komparator

Relevante Interventionen und Komparatoren sind jegliche medikamentöse Behandlungen. Operative Eingriffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft keine Option. Es wird davon ausgegangen, dass die Auswahl der Intervention keinen Einfluss auf die Auswahl der Confounder hat.

Outcomes

Es wird keine Einschränkung bezüglich der in den Studien untersuchten Endpunkte vorgenommen. Es wird davon ausgegangen, dass die Endpunkte keinen Einfluss auf die Auswahl der Confounder haben.

Studientyp

Für die vorliegende Fragestellung sind indirekte Vergleiche nach Bucher, mittels P*ropensity Score Matching* (PSM), Netzwerk-Metaanalysen (NMA), *Matching-adjusted indirect comparisons* (MAIC) und *Simulated treatment comparison* (STC) und jegliche indirekte Vergleiche anderer Art relevant. Die Studien müssen Informationen zu berücksichtigten Kovariaten zur Adjustierung von indirekten Vergleichen enthalten und bestenfalls auch zu den verwendeten Methoden zur Identifizierung und Auswahl der Kovariaten.

Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Bewertung der durch die systematische Recherche und Handsuche identifizierten Veröffentlichungen wurden die in Tabelle 4-161 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien definiert und angewendet. Im ersten Schritt wurden E1 bis E7 herangezogen, welche Informationen über die Population, Intervention/Komparator, die Endpunkte der Studie, den Studien- sowie den Publikationstyp, als auch über die Publikationssprache und Publikationsdatum kategorisieren.

Im zweiten Schritt werden die über Schritt 1 identifizierten Publikationen hinsichtlich der Nennung und Diskussion von Confoundern näher charakterisiert (E8).

Tabelle 4-161 (Anhang): Ein- und Ausschlusskriterien Confounder-Recherche

Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Rationale
Population	E1: Erwachsene mit mKRK	A1: Entspricht nicht E1	Geplantes Anwendungsgebiet
Intervention/ Komparator	E2: Jegliche medikamentöse Behandlung	A2: Entspricht nicht E2[a]	Art der medikamentösen Intervention für Fragestellung nicht relevant
Endpunkte	E3: Jegliche (patientenrelevante) Endpunkte	A3: -	Endpunktkategorie für Fragestellung nicht relevant
Studientyp	E4: Bucher ITC NMA MAIC STC ITC mittels PSM Andere Arten von ITC	A4: RTCs Paarweise Metaanalysen Systematische Literaturrecherchen Beobachtungsstudien Fallstudien	Identifikation von indirekten Vergleichen

Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Rationale
Publikationstyp	E5: Journalartikel HTA Berichte *Reviews* *Conference Abstracts* (ohne korrespondierende Artikel)	A5: *Letters* *Editorials* *Notes* Errata *Comments*	Identifikation von primären Quellen
Sprache	E6: Publikation auf Englisch oder Deutsch verfügbar	A6: Entspricht nicht E6	Sicherstellung, dass Publikationen vollständig verstanden und interpretiert werden können
Publikationsdatum	E7: Keine Restriktionen	A7: -	Spezifischer Zeitraum für Fragestellung irrelevant
Confounder	E8: Information zu Kovariaten und dabei mindestens Nennung von berücksichtigen Kovariaten und ggf. auch Beschreibung der Methoden zur Identifikation und Auswahl dieser Kovariate oder Diskussion von Heterogenität oder Confounder-Adjustierung von den Autoren/Bewertern	A8: Entspricht nicht E8, d.h. keine Kovariate oder Heterogenität/Confounder verwendet, diskutiert oder bewertet	Identifikation von relevanten Confoundern zentrale Fragestellung bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs
a: Operative Eingriffe wie Tumorresektionen sind im betrachteten Anwendungsgebiet keine regelhafte Behandlungsoption. ITC: *Indirect treatment comparison*, MAIC*: Matching-adjusted indirect comparison*, NMA: *Netzwerk Meta-Analyse*, PSM: *Propensity score matching*, RCT: *Randomized clinical trial*, STC: *Simulated treatment comparison*			

Suchstrategie

Systematische Literaturrecherche

Es wurde eine strukturierte, systematische Recherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- EMBASE (via OVID)
- MEDLINE (via OVID)
- Cochrane Library

Die verwendeten Suchstrategien für EMBASE (Tabelle 4-167), MEDLINE (Tabelle 4-168) und die Cochrane Library (Tabelle 4-169) sind im Anhang 4-G2A dargestellt. Es wurde zwischen einer möglichst großen Sensitivität (Identifizierung aller relevanten Confounder) und Spezifität (Studien im Anwendungsgebiet und des gesuchten Studientyps) abgewogen, um alle Confounder bei einer handhabbaren Studienanzahl identifizieren zu können.

Handsuche

Als Ergänzung zu der bibliografischen Suche wird eine Handsuche durchgeführt, um ggf. relevante Berichte auf einschlägig bekannten Internetseiten zu identifizieren (siehe Anhang 4-G2B, Tabelle 4-170).

Hierzu wurden wichtige internationale und europäischen Webseiten von HTA-Agenturen über deren Suchfenster durchsucht. Es wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „*Metastatic colorectal cancer*“ „*Metastatic colorectal carcinoma*“, „*Colorectal cancer stage 4*“, „*Colorectal cancer stage IV*“, „*mCRC*“ sowie auf deutschsprachigen Seiten zusätzlich „Kolorektalkarzinom“, „metastasiertes Kolorektalkarzinom“ und „mKRK“.

Qualitätssicherung der Trefferextraktion

Der Ein- und Ausschluss der in der Literaturrecherche identifizierten Treffer geschah im Vier-Augen-Prinzip und wurde somit von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Bei Abweichungen wurde, ggf. unter Einbeziehung einer dritten Person, ein Konsens gefunden.

Ergebnisse

Flussdiagramm zur Literaturrecherche

Durch die systematische Literaturrecherche ergab sich eine Gesamttrefferzahl von 1802 Publikationen (Abbildung 4-55). Nach Ausschluss der Duplikate wurden insgesamt 1590 Treffer anhand des Titels und des Abstracts im Vier-Augen-Prinzip gescreent. Zusätzlich konnten 9 weitere Treffer durch die Handsuche identifiziert werden, von denen nach Ausschluss der Duplikate 5 Treffer in die Literaturstudie mit aufgenommen werden.

Unter Anwendung der in Tabelle 4-161 definierten Ein- und Ausschlusskriterien ergaben sich 58 potentiell relevante Treffer, für die ein Volltextscreening durchgeführt wurde. Anhand des Screenings der Volltexte wurden 45 weitere Publikationen ausgeschlossen. Dies geschah aufgrund des Studientyps oder fehlender Confounder-Adjustierung. Insgesamt wurden somit 13 Publikationen als relevant identifiziert und hinsichtlich der Confounder untersucht.

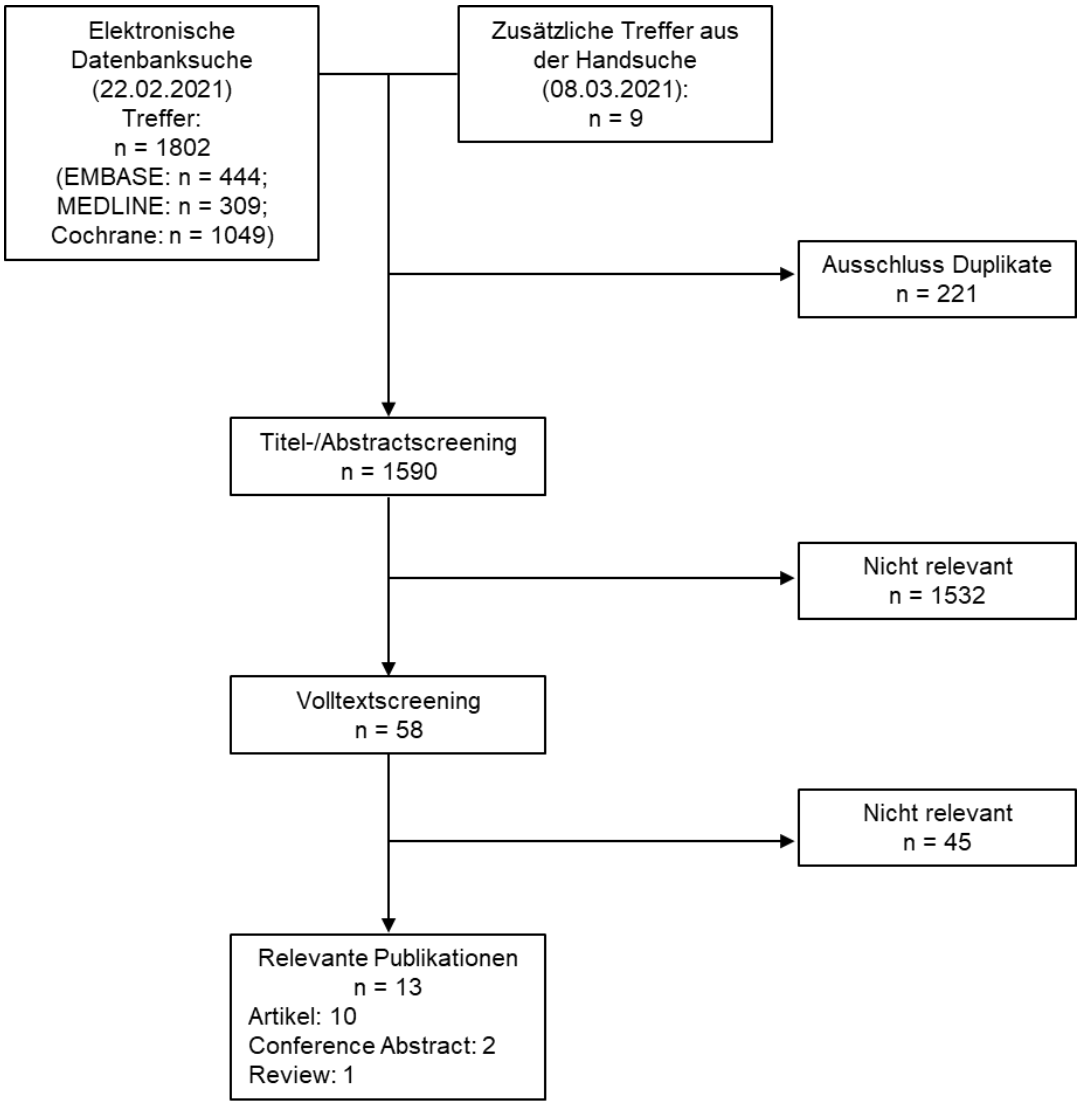


Abbildung 4-55 (Anhang): Flussdiagramm zur Confounder-Literaturrecherche

Eingeschlossenen Publikationen im AWG mKRK

Bei den 13 relevanten Publikationen handelt es sich um 10 Journalartikel, 2 *Conference Abstracts* und 1 Review, eine Übersicht der eingeschlossenen Publikationen ist in Tabelle 4-162 dargestellt.

Diese Publikationen wurden hinsichtlich der Nennung von Confoundern näher charakterisiert. Es wurden Confounder-adjustierte indirekte Vergleich beschrieben und zusätzlich Angaben zu den verwendeten Kovariaten gemacht.

Tabelle 4-162 (Anhang): Übersicht der in der Confounder-Recherche eingeschlossenen Artikel, Conference Abstracts und Reviews

Artikel							
Autor, Jahr	**Indikation**	**Studientyp**	**Intervention(en)**	**Komparator(en)**	**Endpunkte**	**Studien-design**	**Confounder-Adjustierung**
Abdel-Rahman et al., 2019 [35]	mKRK	Multivariable logistische Regressionsanalyse	Chemotherapie und Bevacizumab und Panitumumab (PACCE) FOLFOX und Panitumumab (PRIME) FOLFOX (Horizon) FOLFOX (NCT00272051) FOLFOX (NCT00305188)	Chemotherapie und Bevacizumab (PACCE) Placebo (PRIME) Bevacizumab (Horizon) Placebo (NCT00272051) Placebo (NCT00305188)	OS, PFS	RCT	Ja
Aggarwal et al., 2020 [41]	mKRK	PSM	Bevacizumab + Chemotherapie	Cetuximab + Chemotherapie	OS	Retrospektive Kohortenstudie	JA
Bang et al., 2020 [32]	mKRK	PSM	Bevacizumab + Chemotherapie	FOLFOX oder FOLFIRI	OS	RCT	Ja
Cremolini et al., 2016 [39]	mKRK	PSM	FOLFOXIRI + Bevacizumab	FOLFOXIRI	RR, OS, PFS	RCT	Ja
Fujii et al., 2019 [33]	mKRK	PSM	TAS-102 + Bevacizumab	TAS-102	OS, mediane Zeit bis zum Therapieversagen, ORR, AEs	Retrospektive Kohortenstudie	Ja
Kasper et al., 2021 [31]	mKRK *RAS* wt	PSM	Cetuximab - alle 2 Wochen -	Cetuximab - wöchentlich -	OS, PFS, ORR, DCR, AEs	NIS, CT	Ja
Kay et al., 2015 [38]	mKRK	PSM	Irinotecan, Irinotecan + Bevacizumab, Oxaliplatin	Intermittierend versus kontinuierlich systemische Behandlungsstrategien	OS	Retrospektive Kohortenstudie	Ja
Sonbol et al., 2019 [34]	mKRK	NMA	Regorafenib, TAS-102	BSC	OS, PFS	RCT	Ja
Quan et al., 2017 [36]	mKRK	PSM	Bevacizumab + Chemotherapie	Chemotherapie	OS, PFS	Retrospektive	Ja

						Kohortenstudie	
't Lam-Boer et al., 2016 [37]	mKRK	PSM	Therapie, beginnend mit oder ausschließlich bestehend aus Resektion des Primärtumors Systemische Therapie ohne Resektion des Primärtumors	BSC	OS	Single-Center-Studien mit kleinen Patientenzahlen	Ja
Conference Abstract							
Karapetis et al., 2020 [42]	mKRK	-	EGFRmAb + Chemotherapie	VEGFmAb + Chemotherapie	OS, PFS	RCT	Ja
Papamichael et al., 2020 [43]	mKRK	-	Cetuximab + Dublettenchemotherapie	Dublettenchemotherapie	OS, PFS	RCT	Ja
Review							
Autor, Jahr	**Indikation**	**Studientyp**	**Intervention**	**Komparator**	**Endpunkte**	**Studiendesign**	**Confounder-Adjustierung**
Kumachev et al., 2015 [40]	mKRK	NMA	Bevacizumab + Chemotherapie EGFR-Inhibitoren + Chemotherapie	Chemotherapie	OS, PFS	RCT	Ja

AEs: *Adverse events*, BSC: *Best supportive care*, CR: *Complete Response*, CT: *Clinical trial*, DCR: *Disease control rate*, DoR: *Duration of response*, ETS: *Early tumor shrinkage*, HRQoL: *health-related quality of life*, NIS: *Non-interventional studies*, mAb: Monoklonaler Antikörper, mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom, NMA: Netzwerk Meta-Analyse, ORR: *Overall response rate*, OS: *Overall survival*, PD: *Progressive disease*, PFS: *Progression free survival*, PR: *Partial response*, PSM: *Propensity score matching*, RCT: *Randomized clinical trial* , RR: *Resection rate*, SD: *Stable disease*, TR: *Tumor response*, TTR: *Time to response*

Identifizierte Confounder

Listung der 13 Publikationen, die Confounder nennen

Von den 58 identifizierten Volltexten beschreiben 13 eine Confounder-Adjustierung und die hierfür verwendeten Kovariaten im indirekten Vergleich. Lediglich 3 Publikationen machen darüber hinaus Angaben zur Auswahlmethode der verwendeten Kovariaten. Diese beruhen zum einen auf einer Literaturrecherche und zum anderen auf den Ergebnissen von klinischen Beobachtungsstudien.

Zudem konnten zwei generell unterschiedliche Herangehensweisen bei der Auswahl von Confoundern in indirekten Vergleichen beobachtet werden:

Der eine Ansatz verwendete eine Vielzahl an Confoundern für die Berechnung des indirekten Vergleichs, beschrieben z. B. bei Kasper et al. 2021 [31]. Im Gegensatz dazu wurde als Alternativansatz aus den erhobenen Kovariaten nur ein Minimum an Confoundern ausgewählt und für die Berechnung verwendet, um eine Überadjustierung des indirekten Vergleichs zu vermeiden (z. B.: Fujii et al., 2019 [33]).

Einen Überblick über die verwendeten Confounder und deren Auswahlmethode gibt Tabelle 4-163.

Tabelle 4-163 (Anhang): Verwendete Confounder zur Adjustierung von indirekten Vergleichen in selektierten Publikationen

Publikation	Auswahlmethode	Verwendete Confounder	Kommentar
Abdel-Rahman et al., 2019 [35]	NR	• Alter • Geschlecht • Rasse • Anzahl der metastasierten Stellen • Lage des Primärtumors • ECOG-PS • Bluthochdruck • Diabetes mellitus • Bevacizumab-haltige Behandlung • Panitumumab-haltige Behandlung	
Aggarwal et al., 2020 [41]	NR	• Alter • Geschlecht • Rasse • Ethnie • Region • Praxistyp (ambulant vs. akademisch) • Tumorlokalisation • Stadium bei Erstdiagnose • ECOG-PS • *Charlson Comorbidity Index*	

Publikation	Auswahlmethode	Verwendete Confounder	Kommentar
		• N*RAS*- und *BRAF*-Mutation • Erstlinien-Chemotherapie Backbone • Adjuvanten Chemotherapie • Dauer der Erstlinientherapie	
Bang et al., 2020 [32]	NR	• Alter • Geschlecht • Jahr der Diagnose • Primäre Tumorstellen • Tumor-Grad • Wiederkehrende oder metastatische Erkrankung • *KRAS*-, *NRAS*- oder *BRAF*-Mutation • MMR • MSI • Vor oder nach Erstlinien-Chemotherapie: o Primäre Tumorresektion o Metastasektomie o Radiofrequenzablation o Stereotaktische Körperstrahlentherapie (SBRT)	
Cremolini et al., 2016 [39]	NR	• Alter bei Randomisierung • ECOG-PS (0,1, >1) bei Randomisierung • Lokalisation des Primärtumors (Kolon versus Rektum) • Leberbegrenzte Erkrankung (nein versus ja) • Zeit bis zur Metastasierung (synchron versus metachron) • Resektion des Primärtumors (nein versus ja) • Vorherige adjuvante Therapie (nein versus ja) • Köhne-Score (hohes versus intermediäres versus niedriges Risiko)	
Fujii et al., 2019 [33]	Basierend auf der klinischen Beurteilung und früheren Untersuchungen	• Alter • *modified Glasgow prognostic score (mGPS)*	Die Kovariablen wurden auf zwei Variablen beschränkt, um eine Überanpassung zu vermeiden. Literatur für mGPS [46]
Kasper et al., 2021 [31]	Literatur [47]	• Geschlecht • Alter • Größe bei Studienbeginn • Gewicht bei Studienbeginn • Körperoberfläche	„Die folgenden Kovariablen wurden als obligatorische Variablen betrachtet, da ihr Einfluss auf das Behandlungsergebnis aus früheren Veröffentlichungen bekannt ist“ [47]:

Publikation	Auswahlmethode	Verwendete Confounder	Kommentar
		• Body-Mass-Index • Art der ersten begleitenden Chemotherapie • ECOG-PS • Tumorstadium bei Diagnose • Lebermetastasen, Lungenmetastasen, Knochenmetastasen, Lymphknotenmetastasen, Bauchfellmetastasen, andere Metastasen • Anzahl der metastatischen Stellen • Nierenerkrankung (d. h. Niereninsuffizienz) • Leber-Komorbidität • zerebrale Herz-Kreislauf-Erkrankung • Erkrankungen des Verdauungssystems • Endokrine und metabolische Erkrankungen • Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems • Erkrankungen der Atemwege • Erkrankungen des zentralen Nervensystems • andere bösartige Erkrankungen als CRC • Vorhandensein einer psychischen Störung • Vorherige Strahlentherapie • Vorherige adjuvante Chemotherapie • Vorherige Operation, primäre Tumorstelle (Kolon, Rektum oder beides) • Zeit zwischen der Diagnose von mCRC und dem Beginn der Behandlung mit Cetuximab • Anzahl der verschiedenen Komorbiditäten	• Alter • Leberkomorbidität • ECOG-PS • Lebermetastasen • Anzahl der metastasierten Stellen • BRAF-Mutationsstatus • Anzahl der verschiedenen laufenden Komorbiditäten pro Patient • Vorherige adjuvante Chemotherapie • Art der ersten begleitenden Chemotherapie Wenn hoch korrelierte Kovariaten (Pearson-Korrelationskoeffizient >0,8 für kontinuierliche Variablen) identifiziert wurden, wurde nur die Kovariate mit dem stärksten Einfluss auf das Ergebnis (definiert als der kleinste P-Wert im korrespondierenden Regressionsmodell) in das multivariate logistische Regressionsmodell aufgenommen, um den *Propensity Score* zu bestimmen.
Karapetis et al., 2020 [42]	NR	• Alter • Geschlecht • Performance Status	
Kay et al., 2015 [38]	NR	• Alter • Geschlecht • *Charlson Comorbidity Score* • Dauer der Erstlinien-Chemotherapie • Chemotherapiefreies Intervall	

Publikation	Auswahlmethode	Verwendete Confounder	Kommentar
Kumachev et al., 2015 [40]	NR	• Art des Chemotherapie-Backbones (Oxaliplatin-basiert, Irinotecan-basiert) • Art der Verabreichung von Fluoropyrimidin (Bolus vs. infusional)	
Papamichael et al., 2020 [43]	NR	• ECOG-PS • Geschlecht • Lage des Primärtumors • Anzahl und Ort der Metastasen	
Quan et al., 2017 [36]	*Clinical study*	• Alter • Geschlecht • Primäre Tumorlokalisation • Synchrone Metastasen • Anzahl der metastatischen Organe • primäre Tumorresektion • Serum-Carcinoembryonales Antigen (CEA) • Erstlinientherapie • Serumlipide und Lipoproteine (Gesamtcholesterin, Triglyceride, HDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin [LDL-C], ApoA-I und Apolipoprotein-B [ApoB])	
Sonbol et al., 2019 [34]	NR	• Alter • Region • ECOG-PS • *KRAS*-Mutation	
't Lam-Boer et al., 2016 [37]	NR	• Jahr der Diagnose • Alter • Lokalisation des Primärtumors • Morphologie und Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe	

ECOG-PS: *Eastern cooperative oncology group performance status*, MMR: *Mismatch*-Reparatursystem, MSI: Mikrosatelliten-Instabilität, NR: *Not reported*

Zuordnung der klinischen Studien zu Publikationen

Bei der Volltext-Analyse wurde deutlich, dass einige Publikationen auf klinischen Studien, teilweise sogar auf denselben klinischen Studien basieren, und andere hingegen Patienteninformationen aus retrospektiven klinischen Datenbanken für den indirekten Vergleich heranzogen.

Eine Übersicht über die in den 13 relevanten Publikationen verwendeten Studien und Confounder ist in Tabelle 4-165 dargestellt, um Mehrfachnennungen von Studien zu verdeutlichen. So beziehen sich Artikel [33] und [34] beide auf die Studie RECOURCE [48]

und Artikel [35] und [40] auf die Studie PRIME [49]. Alle anderen Studien sind nur einmal genannt und finden sich nicht in mehreren der identifizierten Publikationen.

Der Anteil der mehrfach herangezogenen Studien ist also vernachlässigbar.

Tabelle 4-164 (Anhang): Für die Berechnung der indirekten Vergleiche herangezogene Studien

	Artikel												**Review**
Quelle:	[31]	[32]	[33]	[34]	[35]	[36]	[37]	[38]	[39]	[41]	[42]	[43]	[40]
Studie	X												
EREBUS [50]	X												
ERBITAG [51]	X												
CEBIFOX/ NCT01051167 [52]	X												
CECOG/CORE1.2.002/ NCT00479752 [53]	X												
APEC/NCT00778830 [54]	X												
RECOURSE/ NCT01607957 [48]			X	X									
CONCUR [55]				X									
CORRECT [56]				X									
Re-DOS/ NCT02368886 [57]				X									
Yoshino [58]				X									
TERRA/ NCT01955837 [59]				X									
PACCE/NCT00115765 [60]					X								
PRIME/NCT00364013 [49]					X								X
Horizon III / NCT00384176 [61]					X								
NCT00272051 [62]					X								
NCT00305188 [63]					X								
NCT01219920 [64]									X				
NCT00719797 [65]									X				
OPUS/NCT00125034 [66]													X
CRYSTAL/ NCT00154102 [67]													X
FIRE-3/NCT00433927 [68]													X
ARTIST/ NCT00642577 [69]													X

Hurwitz [70]													X
Kabbinavar [71]													X
AVF2192/NCT00109226 [72]													X
ITACa/ NCT01878422 [73]													X
NO16966/ NCT00069095 [74]													X
AVEX/NCT00484939 [75]													X
MAX/NCT00294359 [76]													X
COIN/ ISRCTN27286448 [77]													X
NORDIC-VII/ NCT00145314 [78]													X
PEAK/ NCT00819780 [79]													X
Ye/ NCT01564810 [80]													X
CALGB 80405/ NCT00265850 [81]													X
Patienteninformationen aus retrospektiven klinischen Datenbanken		X				X	X	X		X	X	X	

Häufigkeit der Nennung der Confounder

Die Anzahl der verwendeten Confounder variiert je nach Publikation zwischen 2 und 31.

Die am häufigsten genannten Confounder sind das Alter (11 Publikationen), die Lokalisation des Primärtumors (Kolon, Rektum) (9 Publikationen), das Geschlecht (8 Publikationen) der ECOG-PS (7 Publikationen) sowie die Anzahl der metastasierten Organe (5 Publikationen), die primäre Tumorresektion (3 Publikationen), die Region (3 Publikationen), Tumorstadium bei Diagnose (3 Publikationen) und *KRAS*-Mutation (3 Publikationen). In jeweils 2 Publikationen wurden die Confounder Rasse, Jahr der Diagnose, N*RAS*-Mutation, *BRAF*-Mutation, vorherige adjuvante Therapie, Art des Chemotherapie-Backbones, Dauer der Erstlinien-Chemotherapie und der *Charlson Comorbidity Score* genannt. Weitere Informationen, auch zu den nur einfach genannten Confoundern, sind der nachfolgenden Tabelle 4-165 zu entnehmen.

Tabelle 4-165 (Anhang): Liste der in den Studien verwendeten Confounder

Confounder	**Quelle**													**Anzahl von Publikationen, die den Confounder verwenden**
	[31]	**[32]**	**[33]**	**[34]**	**[35]**	**[36]**	**[37]**	**[38]**	**[39]**	**[40]**	**[41]**	**[42]**	**[43]**	
Alter	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		11
Lokalisation des Primärtumors (Kolon, Rektum)	X	X		X	X	X	X		X		X		X	9
Geschlecht	X	X			X	X		X			X	X	X	8
ECOG PS	X			X	X				X		X	X	X	7
Anzahl der metastatischen Stellen/Organe	X				X	X	X						X	5
Primäre Tumorresektion		X				X			X					3
KRAS-Mutation		X		X	X									3
Region				X	X						X			3
Tumorstadium bei Diagnose	X	X									X			3
Jahr der Diagnose		X					X							2
Rasse					X						X			2
Vorherige adjuvante Therapie	X								X					2
Dauer der Erstlinien-Chemotherapie								X			X			2
Art des Chemotherapie-Backbones (Oxaliplatin-basiert, Irinotecan-basiert)										X	X			2
NRAS-Mutation		X									X			2
BRAF-Mutation		X									X			2
Charlson Comorbidity Score								X			X			2
Ethnie											X			1
Größe bei Studienbeginn	X													1

Gewicht bei Studienbeginn	X													1
Körperoberfläche	X													1
Body-Mass-Index	X													1
Art der ersten begleitenden Chemotherapie	X													1
Wiederkehrende oder metastatische Erkrankung		X												1
Zeit bis zur Metastasierung (synchron versus metachron)									X					1
Synchrone Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumos						X								1
Lebermetastasen	X													1
Lungenmetastasen	X													1
Knochenmetastasen	X													1
Lymphknotenmetastasen	X													1
Bauchfellmetastasen	X													1
Andere Metastasen	X													1
Metastasektomie		X												1
MMR		X												1
MSI		X												1
Leber-Komorbidität	X													1
Zerebrale Herz-Kreislauf-Erkrankung	X													1
Erkrankungen des Verdauungssystems	X													1
Endokrine und metabolische Erkrankungen	X													1
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems	X													1

Erkrankungen der Atemwege	X													1
Erkrankungen des zentralen Nervensystems	X													1
Nierenerkrankung	X													1
Bluthochdruck					X									1
Diabetes mellitus					X									1
Leberbegrenzte Erkrankung									X					1
Andere bösartige Erkrankungen als CRC	X													1
Vorhandensein einer psychischen Störung	X													1
Anzahl der verschiedenen Komorbiditäten	X													1
Vorherige Strahlentherapie	X													1
Stereotaktische Körperstrahlentherapie (SBRT)		X												1
Vorherige Operation	X													1
Bevacizumab-haltige Behandlung					X									1
Panitumumab-haltige Behandlung					X									1
Chemotherapie-freies Intervall								X						1
Adjuvante Chemotherapie										X				1
Art der Verabreichung von Fluoropyrimidin (Bolus vs. infusional)										X				1
Radiofrequenzablation		X												1
Karzinoembryonales Antigen (CEA)						X								1
Serumlipide und Lipoproteine								X						1

Köhne-Score									X					1
mGPS			X											1
Gesamtanzahl verwendeter Confounder	**31**	**15**	**2**	**5**	**12**	**7**	**4**	**6**	**8**	**2**	**13**	**3**	**4**	

Clusterbildung der verschiedenen Kovariaten

Um einen besseren Überblick über die Vielzahl der verschiedenen verwendeten Confounder zu erhalten, wurden die unterschiedlichen Kovariaten in Cluster unterteilt (Tabelle 4-166).

Diese gliedern sich in Demographische Charakteristika, allgemeine Krankheitscharakteristika, genetische Variablen, Charakterisierung des Primärtumors oder auch der metastasierten Erkrankung, Vorerkrankungen und Komorbiditäten, Art und Anzahl der Vortherapie, Charakterisierung der Chemotherapie und Laborparametern auf.

Tabelle 4-166 (Anhang): Cluster / Confounder

Cluster	**Confounder**	**Anzahl von Publikationen mit dem Confounder**
Demografische Charakteristika	Alter	11
	Body-Mass-Index	1
	Geschlecht	8
	Gewicht bei Studienbeginn	1
	Größe bei Studienbeginn	1
	Körperoberfläche	1
	Rasse	2
	Region	3
	Ethnie	1
Allgemeine Krankheitscharakteristika	Jahr der Diagnose	2
	Krankheitsdauer	1
	Krankheitsstadium	1
	Charlson-Comorbidity-Score	2
	ECOG PS	7
	Köhne-Score	1
	mGPS	1
Genetische Variablen	*BRAF*-Mutation (ja/nein)	2
	KRAS-Mutation (ja/nein)	3
	NRAS-Mutation (ja/nein)	2
	MMR (ja/nein)	1
	MSI (ja/nein)	1
Charakterisierung des Primärtumors	Tumorstadium bei Diagnose	3
	Lokalisation des Primärtumors (Kolon, Rektum, beides)	9
	Resektion des Primärtumors (ja/nein)	3
Charakterisierung der metastasierten Erkrankung	Wiederkehrende oder metastatische Erkrankung	1
	Zeit bis zur Metastasierung (synchron vs. metachron)	1

	Lokalisation der Metastasen (Leber, Lunge, Knochen, Lymphknoten, Bauchfell, andere)	1
	Synchrone Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors (ja/nein)	1
	Anzahl der metastatischen Stellen/Organe	5
	Metastasektomie (ja/nein)	1
Vorerkrankungen und Komorbiditäten	Andere maligne Erkrankungen als KRK	1
	Anzahl der verschiedenen Komorbiditäten	1
	Art der Komorbidität	
	Bluthochdruck (ja/nein)	1
	Diabetes mellitus (ja/nein)	1
	Endokrine und metabolische Erkrankungen (ja/nein)	1
	Erkrankungen der Atemwege (ja/nein)	1
	Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems (ja/nein)	1
	Erkrankungen des Verdauungssystems (ja/nein)	1
	Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ja/nein)	1
	Leberbegrenzte Erkrankung (ja/nein)	1
	Leber-Komorbidität (ja/nein)	1
	Nierenerkrankung (ja/nein)	1
	Vorhandensein einer psychischen Störung (ja/nein)	1
	Zerebrale Herz-Kreislauf-Erkrankung (ja/nein)	1
Art und Anzahl der Vortherapie	Bevacizumab-haltige Behandlung (ja/nein)	1
	Panitumumab-haltige Behandlung (ja/nein)	1
	Vorherige adjuvante Therapie (ja/nein)	2
	Vorherige Operation (ja/nein)	1
	Vorherige Strahlentherapie (ja/nein)	1
	Radiofrequenzablation (ja/nein)	1
	Stereotaktische Körperstrahlentherapie (SBRT) (ja/nein)	1
Charakterisierung der vorherigen Chemotherapie	Art der ersten begleitenden Chemotherapie	1
	Art des Chemotherapie-Backbones (Oxaliplatin-basiert, Irinotecan-basiert)	2
	Art der Verabreichung von Fluoropyrimidin (Bolus/lnfusion)	1
	Chemotherapie-freies Intervall (ja/nein)	1
	Dauer der Erstlinien-Chemotherapie	2
	Adjuvante Chemotherapie	1
Laborparameter	Karzinoembryonales Antigen (CEA)	1

	Serumlipide und Lipoproteine	1

Diskussion

Ziel dieser systematischen Literaturrecherche war die Identifikation von relevanten Confoundern zur Adjustierung im Indikationsgebiet mKRK anhand von bereits publizierten indirekten Vergleichen.

Mittels einer ausführlichen Literaturrecherche sowie einer ergänzenden Handsuche auf bekannten HTA-Seiten wurden 58 Publikationen als relevant für das Anwendungsgebiet mKRK identifiziert und näher hinsichtlich der Verwendung von Confoundern untersucht.

Lediglich in 13 von 58 relevanten Publikationen fand eine Confounder-Adjustierung für den indirekten Vergleich statt. Auffällig war, dass in keinem der als relevant eingestuften HTA-Berichte eine Confounder-Adjustierung genannt wurde. Während 6 der 13 Publikationen auf klinischen Studien basieren, beziehen sich die anderen 7 Publikationen auf retrospektive Patienteninformationen aus klinischen Datenbanken.

Bei der Analyse der Confounder-Adjustierung wurde eine deutliche Priorisierung der folgenden Kovariaten beobachtet:

- Alter (11 Publikationen),
- Lokalisation des Primärtumors (Kolon, Rektum) (9 Publikationen),
- Geschlecht (8 Publikationen),
- ECOG PS (7 Publikationen),
- Anzahl der metastasierten Organe (5 Publikationen),
- primäre Tumorresektion (3 Publikationen),
- *KRAS*-Mutation (3 Publikationen),
- Region (3 Publikationen) sowie
- Tumorstadium bei Diagnose (3 Publikationen).

Hervorzuheben ist auch, dass die Anzahl der für den indirekten Vergleich verwendeten Confounder in den unterschiedlichen Publikationen stark variiert.

Zur Adjustierung wurden zwischen 2 und 31 unterschiedliche Kovariaten herangezogen. Einige Autoren betonen, dass sie, um eine Überadjustierung zu verhindern, nicht alle erhobenen Kovariaten als Confounder für die Adjustierung des indirekten Vergleichs verwenden, sondern lediglich die aus ihrer Sicht Wichtigsten (z.B. Fujii *et al.* 2018: Alter und mGPS [33]) in ihre Berechnung einbeziehen. Kasper *et al.* hingegen stufen alle erhobenen Baseline-Charakteristika als Confounder ein und verwenden sie in ihrem Adjustierungsmodell, was eine Überadjustierung des indirekten Vergleichs begünstigen könnte. In diesem Zusammenhang ist

auffällig, dass einige der in dieser Arbeit verwendeten Confounder in keiner weiteren Publikation als relevant genannt werden.

Abschließend lässt sich festhalten, dass im Anwendungsgebiet mKRK die oben genannten Faktoren übereinstimmend in mehreren Publikationen als mögliche Confounder eingeschätzt werden und daher in einem indirekten Vergleich zur Adjustierung herangezogen werden sollten, sofern methodisch möglich.

Anhang 4-G2A: Suchstrategie systematische Recherche

Tabelle 4-167 (Anhang): Suchstrategie Confounder-Recherche EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1974 bis zum 19.02.2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	colorectal canc*.mp.	214224
2	colorectal carc*.mp.	38708
3	exp colorectal tumor/	30531
4	CRC.mp.	57490
5	**1 or 2 or 3 or 4**	249218
6	metasta*.mp.	925027
7	(stage 4 or stage IV).mp.	54250
8	**6 or 7**	961800
9	**5 and 8**	76245
10	network meta analys*.mp.	7932
11	network metaanaly*.mp.	318
12	network meta-analys*.mp.	7932
13	exp network meta analysis/	3789
14	**10 or 11 or 12 or 13**	7987
15	Meta-analys*.mp.	327266
16	Meta analys*.mp.	327266
17	metaanalys*.mp.	11276
18	(meta and analys*).mp.	340249
19	exp meta analysis/	210109
20	**15 or 16 or 17 or 18 or 19**	341900
21	network.mp.	573550
22	**20 and 21**	13409
23	meta regression*.mp.	11621
24	metaregression*.mp.	1260
25	meta-regression*.mp.	11621

26	(meta and regression*).mp.	25499
27	**23 or 24 or 25 or 26**	26363
28	indirect treatment comparison*.mp.	764
29	mixed treatment comparison*.mp.	935
30	indirect comparison*.mp.	3660
31	adjusted comparison*.mp.	647
32	simulat* treatment comparison*.mp.	61
33	**28 or 29 or 30 or 31 or 32**	5462
34	propensity score match*.mp.	24763
35	**14 or 22 or 27 or 33 or 34**	67341
36	**9 and 35**	444

Tabelle 4-168 (Anhang): Suchstrategie Confounder-Recherche MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1974 bis zum 19.02.2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	colorectal canc*.mp.	110396
2	colorectal carc*.mp.	19567
3	exp Colorectal Neoplasms/	206446
4	CRC.mp.	34338
5	**1 or 2 or 3 or 4**	243290
6	metasta*.mp.	599096
7	(stage 4 or stage IV).mp.	29213
8	**6 or 7**	619607
9	**5 and 8**	57867
10	network meta analys*.mp.	5364
11	network metaanaly*.mp.	28
12	network meta-analys*.mp.	5364
13	exp network Meta-Analysis/	2071
14	**10 or 11 or 12 or 13**	5378
15	Meta-analys*.mp.	223633
16	Meta analys*.mp.	223633
17	metaanalys*.mp.	2588

18	(meta and analys*).mp.	231337
19	exp Meta-Analysis/	126991
20	**15 or 16 or 17 or 18 or 19**	232123
21	network.mp.	397407
22	**20 and 21**	8746
23	meta regression*.mp.	9290
24	metaregression*.mp.	773
25	meta-regression*.mp.	9290
26	(meta and regression*).mp.	18158
27	**23 or 24 or 25 or 26**	18777
28	indirect treatment comparison*.mp.	291
29	mixed treatment comparison*.mp.	488
30	indirect comparison*.mp.	1902
31	adjusted comparison*.mp.	393
32	simulat* treatment comparison*.mp.	16
33	**28 or 29 or 30 or 31 or 32**	2847
34	propensity score match*.mp.	16321
35	**14 or 22 or 27 or 33 or 34**	45186
36	**9 and 35**	309

Tabelle 4-169 (Anhang): Suchstrategie Confounder-Recherche Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Library
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	22.02.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	colorectal canc*	16147
2	colorectal carc*	2877
3	Mesh descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees	8288
4	colorectal neoplasm*	8091
5	CRC	4560
6	**#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5**	19879
7	metasta*	43781
8	stage 4 OR stage IV	55078
9	**#7 OR #8**	91787

10	**#6 AND #9**	7768
11	network meta analys*	2780
12	network metaanaly*	2717
13	network meta-analys*	2744
14	MeSH descriptor: [network Meta-Analysis] explode all trees	49
15	**#11 OR #12 OR #13 OR #14**	2789
16	Meta-analys*	25047
17	Meta analys*	25689
18	metaanalys*	20240
19	meta AND analys*	25689
20	MeSH descriptor: [Meta-Analysis as Topic] explode all trees	321
21	**#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20**	25836
22	network	17775
23	**#21 AND #22**	2786
24	meta regression*	3388
25	Metaregression*	1301
26	meta-regression*	1241
27	meta AND regression*	3388
28	**#24 OR #25 OR #26 OR #27**	3443
29	indirect treatment comparison*	3162
30	mixed treatment comparison*	6074
31	indirect comparison*	3853
32	adjusted comparison*	10344
33	simulat* treatment comparison*	1400
34	**#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33**	17684
35	propensity score match*	1701
36	**#15 OR #23 OR #28 OR #34 OR #35**	21793
37	**#9 AND #36**	1049
	Einschränkung: Trials	

Anhang 4-G2B: Quellen und Dokumentation der Handsuche

Tabelle 4-170 (Anhang): Übersicht der ausgeführten Handsuchen für die Confounder-Recherche

Handsuche	**URLs**	**Suchbegriffe**	**Treffer/ relevante Treffer**
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	https://icer.org/	Metastatic colorectal cancer	0 / 0
		Metastatic colorectal carcinoma	0 / 0
		Colorectal cancer stage 4	0 / 0
		Colorectal cancer stage IV	0 / 0
		mCRC	0 / 0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	https://www.cadth.ca/	Metastatic colorectal cancer	106 / 0
		Metastatic colorectal carcinoma	58 / 1
		Colorectal cancer stage 4	1 / 0
		Colorectal cancer stage IV	0 / 0
		mCRC	21 / 1
Scottish Medicines Consortium (SMC)	https://www.scottishmedicines.org.uk/	Metastatic colorectal cancer	14 / 0
		Metastatic colorectal carcinoma	2 / 0
		Colorectal cancer stage 4	0 / 0
		Colorectal cancer stage IV	0 / 0
		mCRC	2 / 0
National Health for Health and Care Excellence (NICE)	https://www.nice.org.uk/	Metastatic colorectal cancer	48 / 4
		Metastatic colorectal carcinoma	14 / 2
		Colorectal cancer stage 4	33 / 0
		Colorectal cancer stage IV	10 / 0
		mCRC	1 / 1
	https://eunethta.eu/rapid-reas/	Metastatic colorectal cancer	0 / 0
		Metastatic colorectal carcinoma	0 / 0

Handsuche	**URLs**	**Suchbegriffe**	**Treffer/ relevante Treffer**
European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)		Colorectal cancer stage 4	0 / 0
		Colorectal cancer stage IV	0 / 0
		mCRC	0 / 0
Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) (former LBI-HTA)	https://aihta.at	Metastatic colorectal cancer	91 / 0
		Metastatic colorectal carcinoma	77 / 0
		Colorectal cancer stage 4	105 / 0
		Colorectal cancer stage IV	69 / 0
		mCRC	18 / 0
		Kolorektalkarzinom	29 / 0
		metastasiertes Kolorektalkarzinom	4 / 0
		mKRK	0 / 0
National Health Care Institute (ZIN)	http://www.zorginstituutnederland.nl/	Metastatic colorectal cancer	15 / 0
		Metastatic colorectal carcinoma	10 / 0
		Colorectal cancer stage 4	5 / 0
		Colorectal cancer stage IV	4 / 0
		mCRC	7 / 0
Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)	https://www.tlv.se/	Metastatic colorectal cancer	6 / 0
		Metastatic colorectal carcinoma	0 / 0
		Colorectal cancer stage 4	0 / 0
		Colorectal cancer stage IV	0 / 0
		mCRC	2 / 0
Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)	https://kce.fgov.be	Metastatic colorectal cancer	21 / 0
		Metastatic colorectal carcinoma	3 / 0
		Colorectal cancer stage 4	29 / 0

Handsuche	**URLs**	**Suchbegriffe**	**Treffer/ relevante Treffer**
		Colorectal cancer stage IV	2 / 0
		mCRC	0 / 0
Institute for Health "Carlos III" (ISCIII)	https://eng.isciii.es	Metastatic colorectal cancer[a]	0
		Metastatic colorectal carcinoma[a]	0
		Colorectal cancer stage 4[a]	0
		Colorectal cancer stage IV[a]	0
		mCRC[a]	0
Italian National Agency for Regional Healthcare Services (AGENAS)	http://www.agenas.it	Metastatic colorectal cancer	0
		Metastatic colorectal carcinoma	0
		Colorectal cancer stage 4	0
		Colorectal cancer stage IV	0
		mCRC	0
French National Authority for Health (HAS)	http://www.has-sante.fr/	Metastatic colorectal cancer	49 / 0
		Metastatic colorectal carcinoma	30 / 0
		Colorectal cancer stage 4	86 / 0
		Colorectal cancer stage IV	70 / 0
		mCRC	1 / 0
The Norwegian Institute of Public Health (NIPHNO)	https://www.fhi.no/	Metastatic colorectal cancer[b]	171 / 0
		Metastatic colorectal carcinoma[b]	29 / 0
		Colorectal cancer[b]	170 / 0
		mCRC[b]	0 / 0
The National System for Managed Introduction of New Health Technologies (NoMA)	https://nyemetoder.no/	Metastatic colorectal cancer	0
		Metastatic colorectal carcinoma	0
		Colorectal cancer stage 4	0

Handsuche	**URLs**	**Suchbegriffe**	**Treffer/ relevante Treffer**
		Colorectal cancer stage IV	0
		mCRC	0
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	www.g-ba.de	Metastatic colorectal cancer	208 / 0
		Metastatic colorectal carcinoma / metastasiertes	177 / 0
		mCRC	58 / 0
		Kolorektalkarzinom	121 / 0
		metastasiertes Kolorektalkarzinom	103 / 0
		mKRK	41 / 0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	www.iqwig.de	Metastatic colorectal cancer	50 / 0
		Metastatic colorectal carcinoma	37 / 0
		mCRC	12 / 0
		Kolorektalkarzinom	53 / 0
		metastasiertes Kolorektalkarzinom	37 / 0
		mKRK	16 / 0

[a]: Die Suche funktioniert zum aktuellen Zeitpunkt (08.03.2021) nicht

[b]: Die Suche wurde auf Publikationen und Artikel eingeschränkt, um ein sachgerechtes Screening der Treffer zu ermöglichen.

Anhang 4-G2C: Ausschluss von Volltexten bei der Confounder-Recherche

Tabelle 4-171 (Anhang): Gründe für den Ausschluss von Volltexten bei der Confounder-Recherche

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
1	Abrahao ABK, Ko YJ, Berry S, Chan KKW (2018): A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Colorectal Cancer; 17(2):113-20.	A8
2	Bennouna J, Saunders M, Douillard JY (2009): The role of UFT in metastatic colorectal cancer. Oncology; 76(5):301-10.	A8
3	Cao M, Zhou M, Zhang J (2020): Comparison of efficacy and safety for patients with beyond second line treated metastatic colorectal cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials. J Chemother; 32(4):163-70.	A8
4	Casadei-Gardini A, Vagheggini A, Gelsomino F, Spallanzani A, Ulivi P, Orsi G, et al. (2020): Is There an Optimal Choice in Refractory Colorectal Cancer? A Network Meta-Analysis. Clin Colorectal Cancer; 19(2):82-90	A8
6	Chen J, Wang J, Lin H, Peng Y (2019): Comparison of Regorafenib, Fruquintinib, and TAS-102 in Previously Treated Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Five Clinical Trials. Med Sci Monit; 25:9179-91.	A8
7	Galvano A, Incorvaia L, Badalamenti G, Rizzo S, Guarini A, Cusenza S, et al. (2019): How to Deal with Second Line Dilemma in Metastatic Colorectal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel); 11(8)	A8
8	Gao Z, Cao C, Bao Y, Fan Y, Chen G, Fu P (2020): Systematic Review and Meta-Analysis of Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Intractable Metastatic Colorectal Cancer. Technol Cancer Res Treat; 19	A8
9	Hoang T, Kim J (2020): Combining Correlated Outcomes and Surrogate Endpoints in a Network Meta-Analysis of Colorectal Cancer Treatments. Cancers (Basel); 12(9)	A8
10	Huxley N, Crathorne L, Varley-Campbell J, Tikhonova I, Snowsill T, Briscoe S, et al. (2017): The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal no. 176) and panitumumab (partial review of technology appraisal no. 240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess; 21(38):1-294.	A8
11	Jing Z, Rui Z, Binglan Z (2019): A comparison of regorafenib and fruquintinib for metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol; 145(9):2313-23.	A8
12	Lee EK, Revil C, Ngoh CA, Lister J, Kwon JM, Park MH, et al. (2012): Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea. Clin Ther; 34(6):1408-19.	A8
13	Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, Liu AJ, Almader-Douglas D, Mody K, et al. (2020): The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol; 6(3):e194489.	A8

14	Marmesat B., Alegre Del Rey E.J., Villa A., Guerra D., Mateo J.M., (2015): Indirect comparison of cetuximab vs. panitumumab in metastatic colorectal cancer.	A4
15	Tsuchihashi K, Ito M, Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, Takashima A, et al. (2018): Role of Predictive Value of the Modified Glasgow Prognostic Score for Later-line Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer; 17(4):e687-e97.	A4
16	Walter T, Hawkins NS, Pollock RF, Colaone F, Shergill S, Ross PJ (2020): Systematic review and network meta-analyses of third-line treatments for metastatic colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol; 146(10):2575-87.	A8
17	Wu CC, Wang JH, Lin PC, Liang CA, Huang CY, Lien HC, et al. (2020): Tumor sidedness and efficacy of first-line therapy in patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: A network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol; 145:102823.	A8
18	Xie X, Zhang J, Hu H, Cai Y, Wu Z, Ling J, et al. (2020): Efficacy and Safety of Regorafenib in Combination with Chemotherapy as Second-Line Treatment in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Literature Review. Adv Ther; 37(10):4233-48.	A8
19	Abrahao ABK, Ko YJ, Berry S, Chan KKW (2018): A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clincal Colorectal Cancer; 17(2):113-20.	A4
20	Perard R., Samyshkin Y., Guillermin A.L.G., (2011): The cost effectiveness of cetuximab (erbitux) in the third line treatment of metastatic colorectal cancer in the UK.	A4
21	Zhang Q, Wang Q, Wang X, Li J, Shen L, Peng Z (2020): Regorafenib, TAS-102, or fruquintinib for metastatic colorectal cancer: any difference in randomized trials? Int J Colorectal Dis; 35(2):295-306.	A8
22	Zhou M, Fu L, Zhang J. (2018) Who will benefit more from maintenance therapy of metastatic colorectal cancer? Oncotarget. 9(15):12479-12486	A8
23	Zhou M, Yu P, Qu J, Chen Y, Zhou Y, Fu L, et al. (2016): Efficacy of Bevacizumab in the First-Line Treatment of Patients with RAS Mutations Metastatic Colorectal Cancer: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. Cell Physiol Biochem; 40(1-2):361-9.	A8
24	Zhou Y, Davin, Li, Wang, Zhang Fa (2017): Is FOLFOXIRI alone or combined with targeted therapy administered as first-line treatment a reasonable choice for most patients with mCRC? Systematic review and network meta-analysis. Oncotarget; 8(37): 62339-62348	A8
25	De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S et al. (2010): Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. 27;304(16):1812-20.	A4
26	Moreno S, Greenwood M, Cocks K, Sun X, Becquart M, Vidot L, et al. (2019): Pcn49 Indirect Comparison of Hrqol Data for Patients with Treatment-Refractory Metastatic Colorectal Cancer Treated with Trifluridine & Tipiracil (Preconnect Trial) Compared with Bsc & Regorafenib (Correct Trial). Value in Health; 22:S444-S5.	A4

27	Margalit O., Harmsen W.S., Shacham-Shmueli E., Petersen M., Boursi B., et al. (2019): Evaluating gender as a predictive marker for response to bevacizuamb (Bev) in metastatic colorectal carcinoma (mCRC): Pooled analysis of 3369 patients (pts) in the ARCAD database. Journal of Clinical Oncology 2019 37:15_suppl, 3539-3539	A4
28	Wang Z.-X., Chen Y.-T., Zhou Y.-X., Wu H.-X., Chen Z.-H., et al. (2019): Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitor-based therapies in refractory microsatellite instability (MSI)-unselected metastatic colorectal cancer (mCRC): A network metaanalysis (NMA) of randomized controlled trials (RCTs).	A4
29	Overman M.J., Lonardi S., Wong K.Y.M., Lenz H.-J., Gelsomino F., et al. (2018): Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):773-779.	A4
30	Zhou A., Cameron C., Mak D., et al. (2015): A systematic review and network meta-analysis of panitumumab with chemotherapy in the first-line treatment of patients with wild-type ras metastatic colorectal cancer (MCRC) with left-sided tumors.	A4
31	Perard R., Samyshkin Y., Guillermin A.L.G., et al. (11): The cost effectiveness of cetuximab (erbitux) in the third line treatment of metastatic colorectal cancer in the UK.	A4
32	Abdullaev S., Andre T., Lei M., Lenz H.-J., Novotny J. et al. (2020): A phase III study of nivolumab (NIVO), NIVO + ipilimumab (IPI), or chemotherapy (CT) for microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Checkmate 8HW.	A4
33	Zhang J., Li J., Xie X., Cai Y., Wu Z., et al. (2015):Comparing FOLFOXIRI plus bevacizumab with doublet chemotherapy plus anti-EGFR antibody: A systemic review and network meta-analysis. Journal of Clinical Oncology 38, no. 4_suppl.97-97	A4
34	Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Schirripa M, Lonardi S, Vaccaro V, et al. (2012): Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies. Cancer; 118(6):1523-32.	A4
35	Buchler T, Kiss I, Hornova J, Fiala O, Wiesnerova M, Svoboda M, et al. (2020): Sequential Treatment with Bevacizumab and Aflibercept for Metastatic Colorectal Cancer in Real-World Clinical Practice. Target Oncol; 15(2):193-201.	A4
36	Zhou M, Fu L, Zhang L, Zhang J (2018): Ranking the efficacies of FOLFOX and FOLFIRI with or without anti-EGFR therapy or bevacizumab in wild-type-RAS metastatic colorectal cancer according to primary tumor location: A network meta-analysis. Journal of Clinical Oncology	A8
37	Moriwaki T., Gosho M., Sugaya A., Yamada T. et al. (2020): Optimal Maintenance Strategy for First-Line Oxaliplatin-Containing Therapy with or without Bevacizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis.	A4
38	Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, Liu AJ, Almader-Douglas D, Mody K, et al. (2020): The Role of Maintenance Strategies in Metastatic	A4

	Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol; 6(3):e194489.	
39	Ba-Sang D.-Z. LZ-W, Teng H., Zhao X.-P., Qiu J., Li M.-S., (2016): A network meta-analysis on the efficacy of sixteen targeted drugs in combination with chemotherapy for treatment of advanced/metastatic colorectal cancer. Oncotarget; 7(51):84468-79.	A8
40	Stein A, Schwenke C, Folprecht G, Arnold D (2016): Effect of Application and Intensity of Bevacizumab-based Maintenance After Induction Chemotherapy With Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-analysis. Clin Colorectal Cancer; 15(2):e29-39.	A8
41	Health CAfDaTi (2013): pCODR Final Economic Guidance Report - Cetuximab (Erbitux) for Metastatic Colorectal Cancer.	A8
42	National Institute of Health and Clinical Excellence (2006): Bevacizumab and cetuximab for metastatic colorectal cancer.	A8
43	National Institute of Health and Clinical Excellence (2011): The effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with (non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal 150 and part review of technology appraisal 118): a systematic review and economic model	A8
44	National Institute of Health and Clinical Excellence (2015): Cetuximab (review of TA176) and panitumumab (partial review of TA240) for the first line treatment of metastatic colorectal cancer ID794	A8
45	National Institute of Health and Clinical Excellence (2020): Encorafenib plus cetuximab for previously treated BRAF V600E mutation-positive metastatic colorectal cancer.	A8

Anhang 4-G3: Weitere Ergebnisse zum indirekten Vergleich in der Studie CA209-6EP

Gesamtüberleben mittels IPTW

Tabelle 4-172 (Anhang): Kovariaten-Balance – Ergebnisse für die IPTW-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

CA209-6EP	***Vor Gewichtung***			***Nach Gewichtung***		
Kovariate[a]	**(CA209-142-Kohorte 2)**	**Flatiron Health-Real-World-Kohorte**	**Standardisierte Mittelwertsdifferenz[b]**	**(CA209-142-Kohorte 2)**	**Flatiron Health-Real-World-Kohorte**	**Standardisierte Mittelwertsdifferenz[b]**
Alter	56,55	61,79	-0,3809	58,22	61,74	-0,2861
Abstammung			0,5556			0,3655
Weiß	92,44	73,29		88,43	77,54	
Nicht-weiß	7,56	19,86		11,57	17,10	
Nicht berichtet	0,00	6,85		0,00	5,35	
Geschlecht			0,2333			0,1032
Weiblich	41,18	52,74		44,50	49,64	
Männlich	58,82	47,26		55,50	50,36	
ECOG-Performance Status zur Baseline			0,0926			-0,0573
0	45,38	50,00		50,57	47,71	
1	54,62	50,00		49,43	52,29	
Primäre Tumorlokalisation			-0,2609			-0,0841
Kolon	94,96	87,67		91,80	89,35	
Rektum	5,04	12,33		8,20	10,65	
Tumorstadium zur initialen Diagnose			0,3439			0,2723
Stadium I/II/III	55,46	42,47		57,75	48,19	
Stadium IV	44,54	55,48		42,25	50,05	
Unbekannt	0,00	2,05		0,00	1,76	
Anzahl der vorherigen						

CA209-6EP			***Vor Gewichtung***			***Nach Gewichtung***
Therapielinien			2,1342			0,8004
0-1	23,53	95,21		52,91	86,98	
≥ 2	76,47	4,79		47,09	13,02	
Art der vorherigen Therapie			1,8621			0,9662
stark vorbehandelte Patienten[c]	68,91	3,42		42,21	5,21	
nicht stark vorbehandelte Patienten[d]	31,09	96,58		57,79	94,79	
KRAS-Mutationsstatus			0,3333			0,2116
KRAS Wildtyp	51,26	67,12		54,82	65,04	
KRAS mutiert	36,97	26,03		34,80	25,84	
Unbekannt/kein Test	11,76	6,85		10,38	9,12	
BRAF-Mutationsstatus			0,1824			0,0255
BRAF Wildtyp	47,06	56,16		54,04	53,18	
BRAF mutiert	25,21	19,86		24,77	24,92	
Unbekannt/kein Test	27,73	23,97		21,19	21,91	

a: Für kontinuierliche Variablen werden Mittelwerte berichtet, für binäre und kategorielle Variablen werden Anteile berichtet.

b: Die standardisierte Mittelwertsdifferenz wurde durch CA209-142-Kohorte 2 minus Flatiron Health-Real-World-Kohorte erhalten. Dafür wurden getrimmte, stabilisierte Gewichte genutzt, wenn der Mittelwert und die Standardabweichung kombiniert wurden. Das stabilisierte IPTW wurde am Maximum des minimalen Gewichts und am Minimum des maximalen Gewichts getrimmt.

c: Patienten erhielten Oxaliplatin und Irinotecan in einer oder mehreren Therapielinien

d: Patienten erhielten Oxaliplatin oder Irinotecan oder keinen der beiden Wirkstoffe

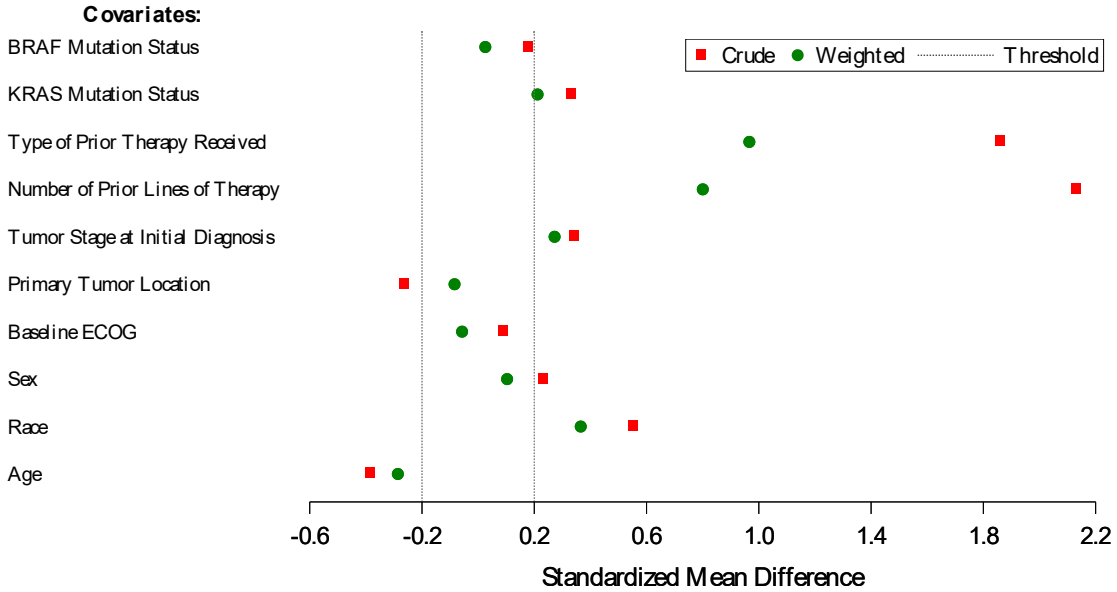


Abbildung 4-56 (Anhang): Kovariaten-Balance-Plot (IPTW-Analyse) für den indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

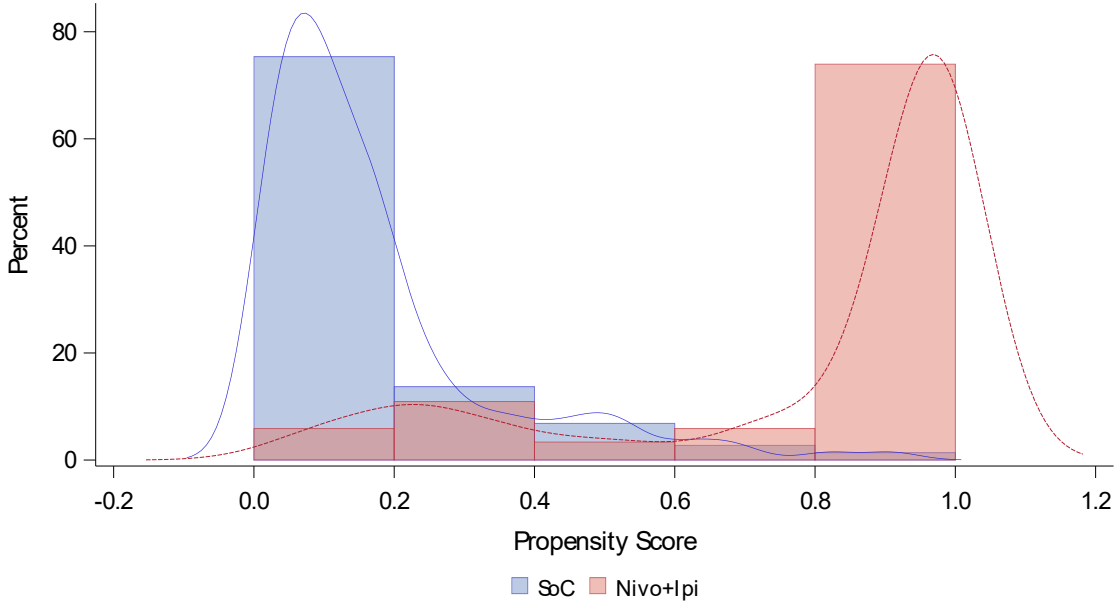


Abbildung 4-57 (Anhang): Propensity-Score-Plot (IPTW-Analyse) für den indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

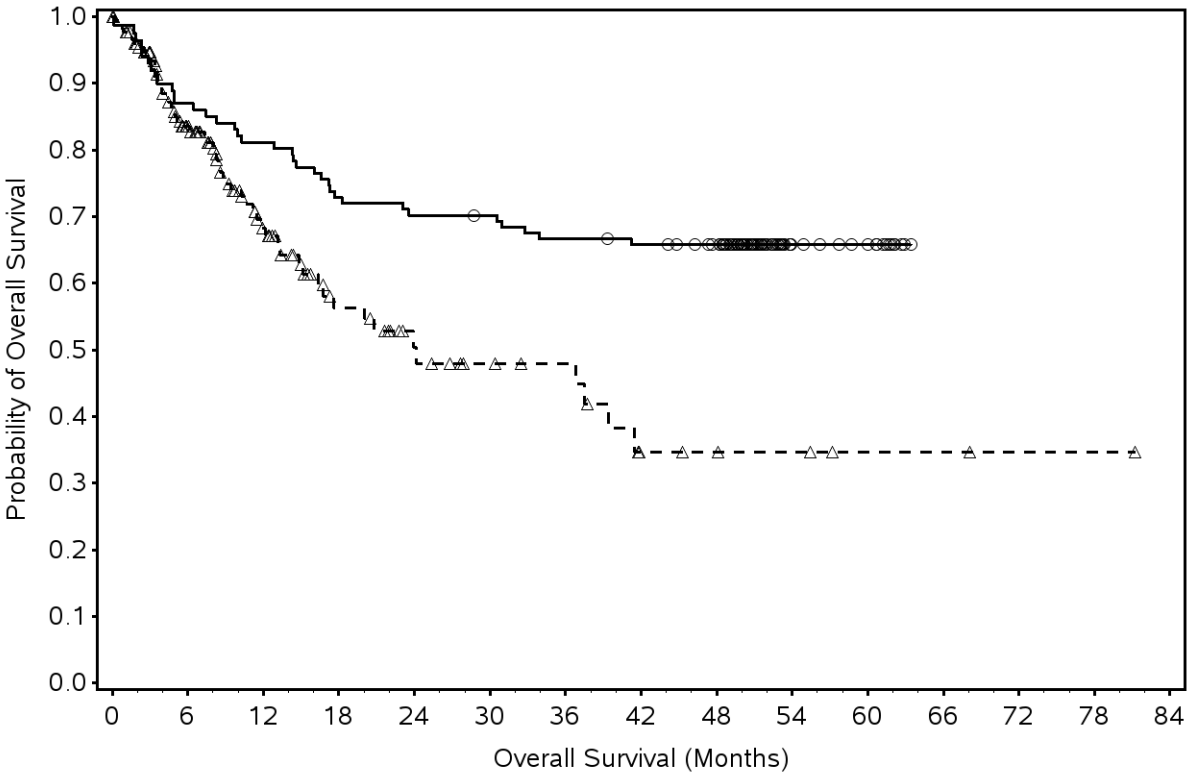
Gesamtüberleben (Multivariates Regressionsmodell)

Tabelle 4-173 (Anhang): Weitere Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) per multivariatem Regressionsmodell – Indirekter Vergleich der Studie CA209-6EP

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Gesamtüberleben (Multivariates Regressionsmodell mit den identifizierten Confoundern als Kovariaten)		
N	119	146
Patientenstatus (n (%))		
Verstorben	35 (29,4)	57 (39,0)
Zensiert	84 (70,6)	89 (61,0)
Gesamtüberleben (Monate)		
Median[a] [95 %-KI]	NR [NR; NR]	24,1 [0,0; 57,8]
Hazard Ratio[b] [95 %-KI]	0,45 [0,22; 0,95]	
p-Wert	0,0358	
Überlebensraten[a] [95 %-KI]		
3 Monate	93,1 [87,7; 98,8]	94,7 [91,4; 98,1]
6 Monate	86,9 [79,9; 94,6]	83,5 [77,4; 90,1]
9 Monate	84,0 [76,4; 92,4]	74,9 [66,8; 83,9]
12 Monate	81,2 [73,0; 90,3]	68,3 [58,9; 79,2]
18 Monate	72,9 [63,3; 83,9]	56,4 [45,0; 70,6]
24 Monate	70,2 [60,3; 81,7]	50,4 [38,3; 66,3]
30 Monate	70,2 [60,3; 81,7]	48,0 [35,7; 64,6]
36 Monate	66,7 [56,4; 78,8]	48,0 [35,7; 64,6]
42 Monate	65,8 [55,4; 78,1]	34,6 [21,8; 55,1]
48 Monate	65,8 [55,4; 78,1]	34,6 [21,8; 55,1]
52 Monate	65,8 [55,4; 78,1]	34,6 [21,8; 55,1]

a: Mediane Zeit bis zum Ereignis und Überlebensraten wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzern bestimmt

b: Hazard Ratio, Konfidenzintervall, p-Wert basieren auf einer multivariaten Cox-Regression



Number of Subjects at Risk

Nivo+Ipi	119	107	101	92	89	88	84	82	77	16	12	0	0	0	0
SoC	146	91	50	29	20	15	13	6	5	4	2	2	1	1	0

Nivo+Ipi (events : 35/119), median and 95% CI : N.A.
SoC (events : 57/146), median and 95% CI : 24.11 (0.00, 57.77)
Nivo+Ipi vs SoC - hazard ratio (95% CI): 0.45 (0.22, 0.95), p value: 0.0358

Abbildung 4-58 (Anhang): Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (Multivariates Regressionsmodell) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP (Ergebnisse der Einzelstudien)

Gesamtüberleben mittels Propensity-Score-Matching

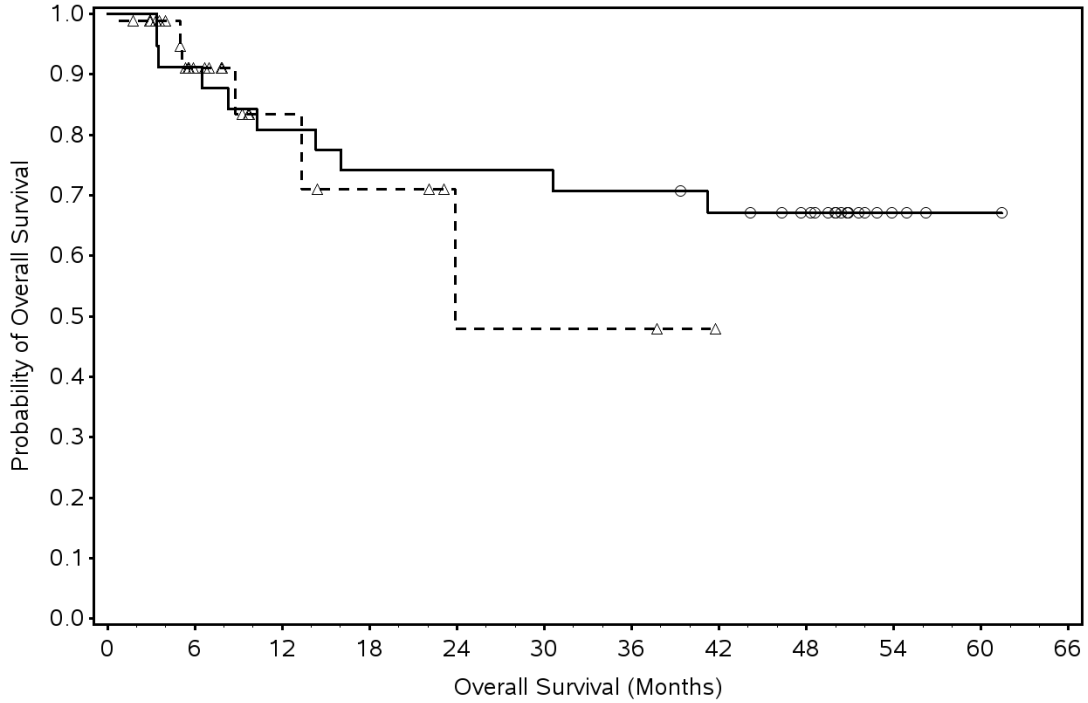
Tabelle 4-174 (Anhang): Weitere Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) mittels Propensity-Score-Matching – Indirekter Vergleich der Studie CA209-6EP

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Gesamtüberleben (Propensity-Score-Matching)		
N	29	29
Patientenstatus (n (%))		
Verstorben	9 (31,0)	6 (20,7)
Zensiert	20 (69,0)	23 (79,3)
Gesamtüberleben (Monate)		
Median[a] [95 %-KI]	NR [NR; NR]	23,9 [6,8; 41,0]
Hazard Ratio[b] [95 %-KI]	0,67 [0,21; 2,18]	
p-Wert	0,5077	
Überlebensraten[c] [95 %-KI]		
3 Monate	100,0 [N.A.; N.A.]	98,9 [97,7; 100,0]
6 Monate	91,2 [82,4; 100,0]	91,1 [82,0; 100,0]
9 Monate	84,2 [72,7; 97,6]	83,4 [68,3; 100,0]
12 Monate	80,8 [68,4; 95,5]	83,4 [68,3; 100,0]
18 Monate	74,1 [60,6; 90,7]	71,1 [49,7; 100,0]
24 Monate	74,1 [60,6; 90,7]	47,9 [22,0; 100,0]
30 Monate	74,1 [60,6; 90,7]	47,9 [22,0; 100,0]
36 Monate	70,7 [56,7; 88,1]	47,9 [22,0; 100,0]
42 Monate	67,1 [52,7; 85,3]	47,9 [22,0; 100,0]
48 Monate	67,1 [52,7; 85,3]	47,9 [22,0; 100,0]
52 Monate	67,1 [52,7; 85,3]	47,9 [22,0; 100,0]

a: Mediane Zeit bis zum Ereignis wurde mittels adjustierten Kaplan-Meier-Schätzern der gematchten Kohorten bestimmt

b: Hazard Ratio, Konfidenzintervall, p-Wert basieren auf einem Cox-Modell der gematchten Kohorten sowie einer Adjustierung für unausgeglichende Kovariaten

c: Mediane Zeit bis zum Ereignis und Überlebensraten wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzern bestimmt

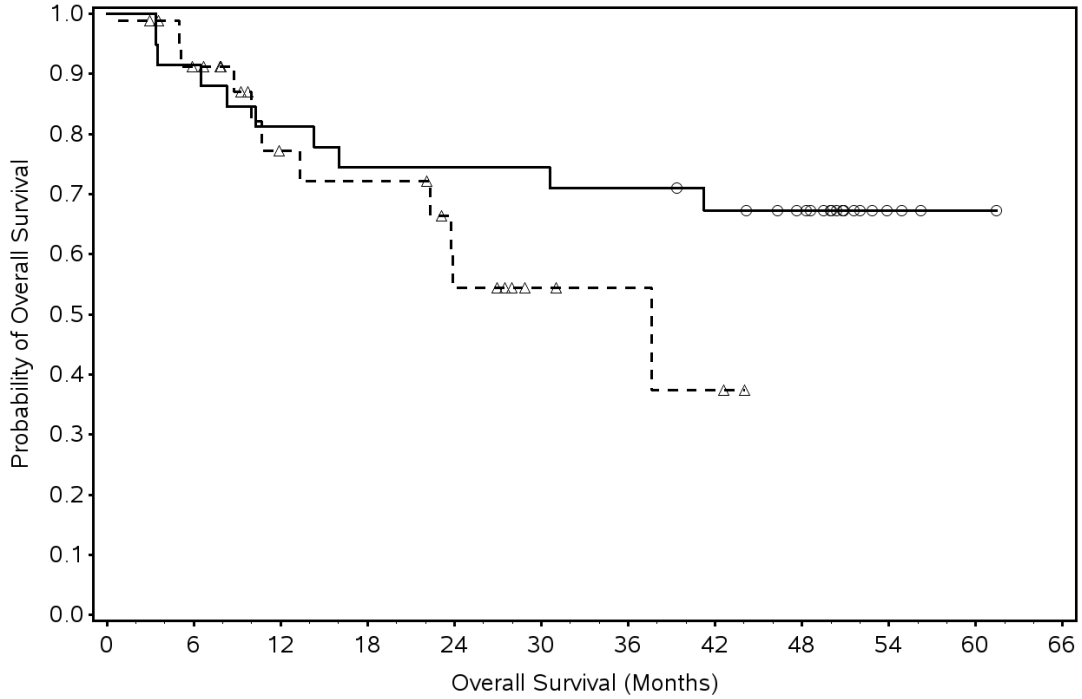


Number of Subjects at Risk

Nivo+Ipi	29	27	24	22	22	22	21	19	16	3	1	0
SoC	29	15	7	5	2	2	2	0	0	0	0	0

Nivo+Ipi (events : 9/29), median and 95% CI : N.A.
SoC (events : 6/29), median and 95% CI : 23.89 (6.77, 41.00)
Nivo+Ipi vs SoC - hazard ratio (95% CI): 0.67(0.21,2.18), p value: 0.5077

Abbildung 4-59 (Anhang): Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (Propensity-Score-Matching) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP (Ergebnisse der Einzelstudien)



Number of Subjects at Risk

Nivo+Ipi	29	27	24	22	22	22	21	19	16	3	1	0
SoC	29	23	14	13	8	4	3	2	0	0	0	0

Nivo+Ipi (events : 9/29), median and 95% CI : N.A.
SoC (events : 11/29), median and 95% CI : 37.62 (12.37, 62.87)
Nivo+Ipi vs SoC - hazard ratio (95% CI): 0.51(0.20,1.30), p value: 0.1606

Abbildung 4-60 (Anhang): Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (Propensity-Score-Matching) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP (Ergebnisse der Einzelstudien) – Sensitivitätsanalyse: Keine Zensierung zum Start der IO-Therapie

Tabelle 4-175 (Anhang): Kovariaten-Balance – Ergebnisse für die Propensity-Score-Matching-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

CA209-6EP	***Vor Matching***			***Nach Matching***		
Kovariate[a]	**(CA209-142-Kohorte 2)**	**Flatiron Health-Real-World-Kohorte**	**Standardisierte Mittelwertsdifferenz[b]**	**(CA209-142-Kohorte 2)**	**Flatiron Health-Real-World-Kohorte**	**Standardisierte Mittelwertsdifferenz[b]**
Alter	56,55	61,79	-0,3809	58,55	59,86	-0,0954
Abstammung			0,5556			0,3064
Weiß	92,44	73,29		86,21	79,31	
Nicht-weiß	7,56	19,86		13,79	17,24	
Nicht berichtet	0,00	6,85		0,00	3,45	
Geschlecht			0,2333			0,0692
Weiblich	41,18	52,74		44,83	48,28	
Männlich	58,82	47,26		55,17	51,72	
ECOG-Performance Status zur Baseline			0,0926			-0,0692
0	45,38	50,00		48,28	44,83	
1	54,62	50,00		51,72	55,17	
Primäre Tumorlokalistaion			-0,2609			0,0000
Kolon	94,96	87,67		93,10	93,10	
Rektum	5,04	12,33		6,90	6,90	
Tumorstadium zur initialen Diagnose			0,3439			-0,0705
Stadium I/II/III	55,46	42,47		58,62	62,07	
Stadium IV	44,54	55,48		41,38	37,93	
Unbekannt	0,00	2,05		-	-	
Anzahl der vorherigen Therapielinien			2,1342			-0,0953
0-1	23,53	95,21		86,21	82,76	
≥ 2	76,47	4,79		13,79	17,24	

CA209-6EP			***Vor Matching***			***Nach Matching***
Art der vorherigen Therapie			1,8621			0,1231
stark vorbehandelte Patienten[c]	68,91	3,42		10,34	6,90	
nicht stark vorbehandelte Patienten[d]	31,09	96,58		89,66	93,10	
KRAS-Mutationsstatus			0,3333			0,3421
KRAS Wildtyp	51,26	67,12		55,17	68,97	
KRAS mutiert	36,97	26,03		24,14	20,69	
Unbekannt/kein Test	11,76	6,85		20,69	10,34	
BRAF-Mutationsstatus			0,1824			0,5001
BRAF Wildtyp	47,06	56,16		44,83	44,83	
BRAF mutiert	25,21	19,86		27,59	44,83	
Unbekannt/kein Test	27,73	23,97		27,59	10,34	

a: Für kontinuierliche Variablen werden Mittelwerte berichtet, für binäre und kategorielle Variablen werden Anteile berichtet.

b: Die standardisierte Mittelwertsdifferenz (ungewichtet) wurde durch CA209-142-Kohorte 2 minus Flatiron Health-Real-World-Kohorte erhalten. Ein Patient der Flatiron Health-Real-World-Kohorte wird mit einem einzelnen Patienten der CA209-142-Kohorte so gepaart, dass die Paarung die kleinste Differenz innerhalb aller möglichen Paare ergibt. Die Paarung basiert dabei auf dem Logit des Propensity Scores unter Berücksichtigung eines Abstands des Calipers von 0,2 Standardabweichungen.

c: Patienten erhielten Oxaliplatin und Irinotecan in einer oder mehreren Therapielinien

d: Patienten erhielten Oxaliplatin oder Irinotecan oder keinen der beiden Wirkstoffe

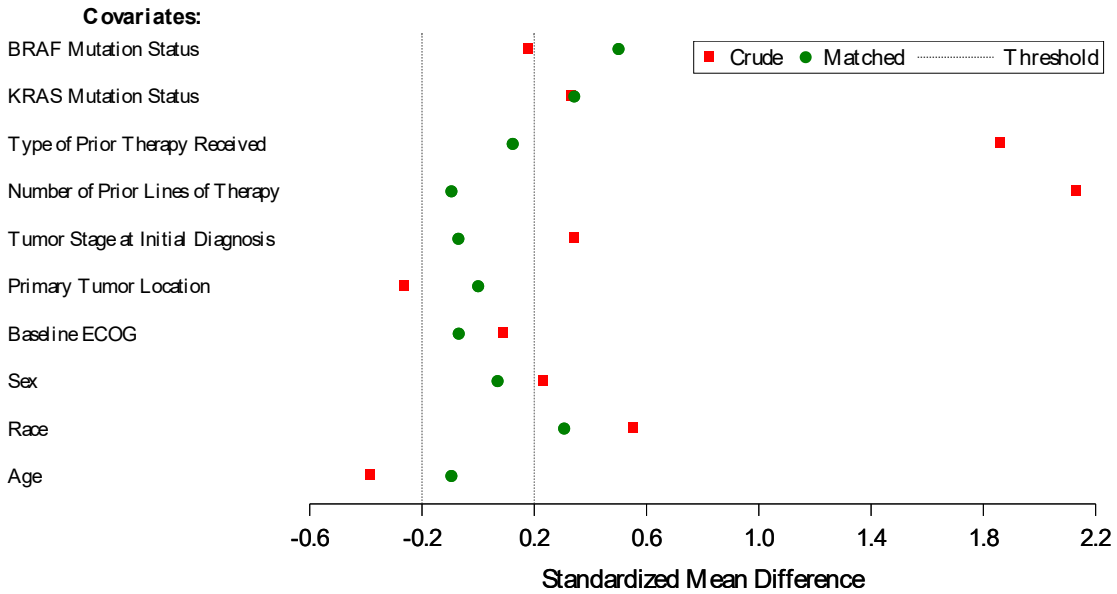


Abbildung 4-61 (Anhang): Kovariaten-Balance-Plot (Propensity-Score-Matching) für den indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

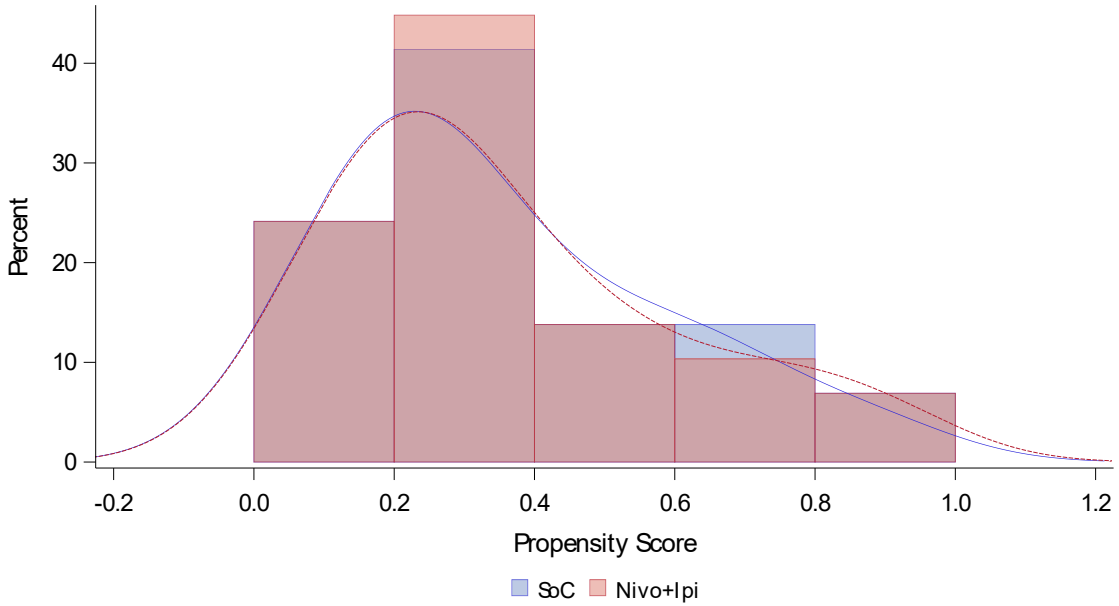


Abbildung 4-62 (Anhang): Propensity-Score-Plot (Propensity-Score-Matching) für den indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

Gesamtüberleben mittels IPTW Complete Cases-Analyse

Tabelle 4-176 (Anhang): Weitere Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) (IPTW Complete Cases-Analyse) – Indirekter Vergleich der Studie CA209-6EP

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Gesamtüberleben (IPTW Complete Cases-Analyse)		
N	77	99
Patientenstatus[a] (%)		
Verstorben	34,0	32,5
Zensiert	66,0	67,5
Gesamtüberleben (Monate)		
Median[b] [95 %-KI]	NR [NR; NR]	36,8 [7,9; 65,7]
Hazard Ratio[c] [95 %-KI]	0,46 [0,21; 0,99]	
p-Wert	0,0464	
Überlebensraten[d] [95 %-KI]		
3 Monate	97,2 [93,4; 100,0]	98,5 [96,1; 100,0]
6 Monate	92,3 [86,4; 98,5]	87,5 [80,8; 94,7]
9 Monate	86,8 [79,5; 94,8]	72,8 [62,8; 84,5]
12 Monate	82,8 [74,7; 91,8]	66,4 [55,4; 79,7]
18 Monate	77,8 [68,9; 87,8]	56,1 [43,7; 72,0]
24 Monate	75,6 [66,5; 86,0]	53,9 [41,3; 70,3]
30 Monate	75,6 [66,5; 86,0]	50,3 [37,2; 67,9]
36 Monate	65,7 [55,9; 77,2]	50,3 [37,2; 67,9]
42 Monate	65,7 [55,9; 77,2]	32,5 [18,5; 57,1]
48 Monate	65,7 [55,9; 77,2]	32,5 [18,5; 57,1]
52 Monate	65,7 [55,9; 77,2]	32,5 [18,5; 57,1]

a: Gemäß Gewichtung

b: Mediane Zeit bis zum Ereignis wurde mittels adjustierten Kaplan-Meier-Schätzern mit getrimmten IPTW bestimmt

c: Hazard Ratio, Konfidenzintervall, p-Wert basieren auf einem Cox-Modell unter Nutzung von getrimmten IPTWs am Minimum der maximalen Gewichtung und am Maximum der minimalen Gewichtung sowie einer Adjustierung für unausgeglichende Kovariaten

d: Mediane Zeit bis zum Ereignis und Überlebensraten wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzern bestimmt

IPTW: *Inverse probability of treatment weighting*

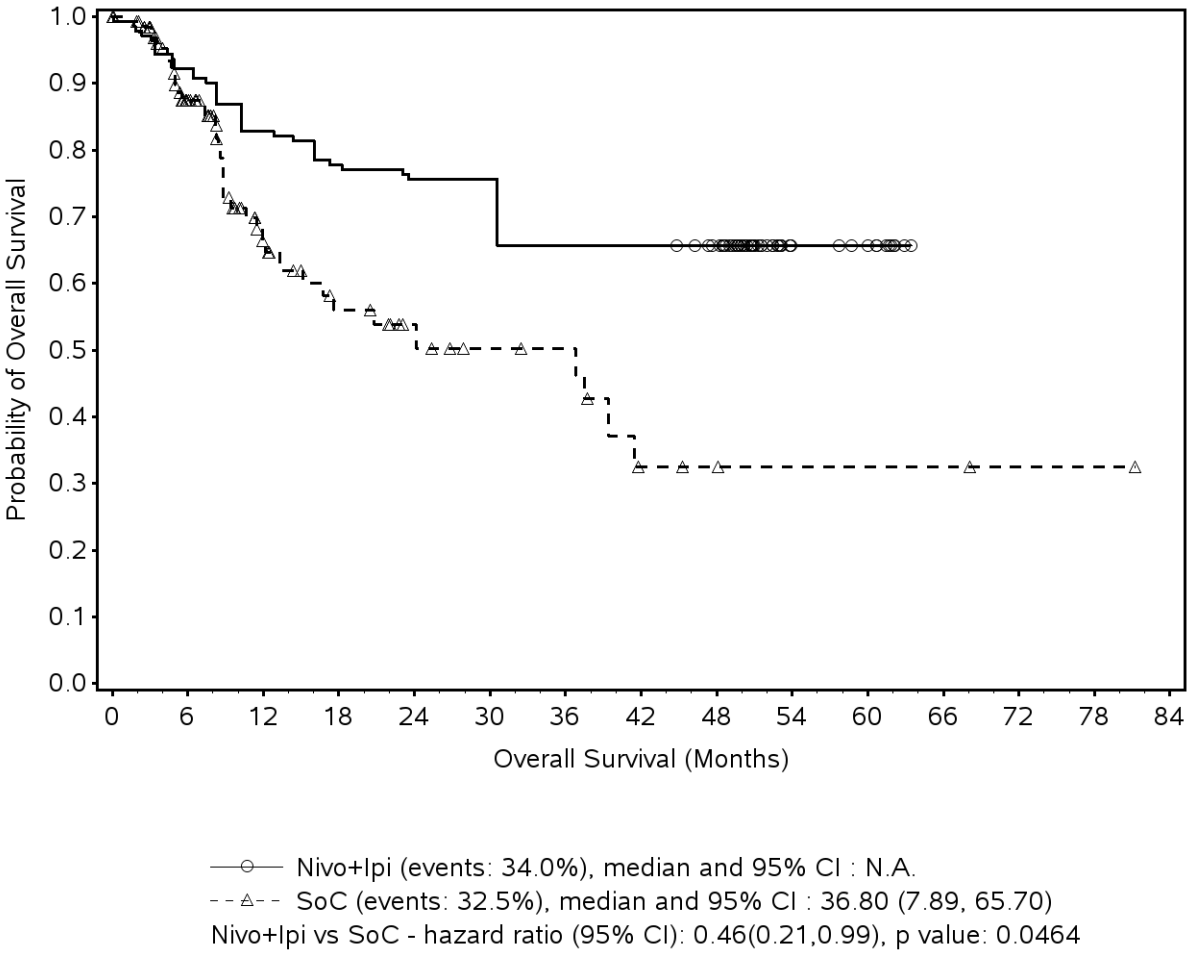


Abbildung 4-63 (Anhang): Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) (IPTW Complete Cases-Analyse) im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP (Ergebnisse der Einzelstudien)

Tabelle 4-177 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – Ergebnisse für die IPTW Complete Cases-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
N	77	99
Therapiestart gemäß Indexdatum (Kalenderjahr)		
2013	0	1 (1,0)
2014	0	6 (6,1)
2015	18 (23,4)	7 (7,1)
2016	59 (76,6)	21 (21,2)
2017	0	14 (14,1)
2018	0	13 (13,1)
2019	0	16 (16,2)
2020	0	20 (20,2)
2021	0	1 (1,0)
Alter (Jahre)		
N	77	99
Mittelwert	56,8	61,1
Median	57,0	63,0
Min; Max	22,0; 88,0	31,0; 83,0
Q1; Q3	44,0; 69,0	51,0; 72,0
Standardabweichung	14,3	13,0
Alterskategorien (n (%))		
< 65 Jahre	51 (66,2)	51 (51,5)
≥ 65 und < 75 Jahre	17 (22,1)	30 (30,3)
≥ 75 Jahre	9 (11,7)	18 (18,2)
≥ 65 Jahre	26 (33,8)	48 (48,5)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	45 (58,4)	45 (45,5)
Weiblich	32 (41,6)	54 (54,5)
Abstammung (n (%))		
Weiß	69 (89,6)	75 (75,8)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (1,3)	12 (12,1)
Asiatisch	3 (3,9)	2 (2,0)
Amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas	1 (1,3)	0
Andere	3 (3,9)	10 (10,1)
Nicht berichtet	-	75 (75,8)
Ethnie (n (%))		
Hispanisch oder Latino	0	11 (11,1)
Nicht hispanisch oder Latino	21 (27,3)	0
Nicht berichtet	56 (72,7)	88 (88,9)
ECOG Perfomance-Status (n (%))		
0	31 (40,3)	54 (54,5)
1	46 (59,7)	45 (45,5)
Region (n (%))		
USA	13 (16,9)	99 (100,0)
Kanada	2 (2,6)	0

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Europe	53 (68,8)	0
Rest der Welt	9 (11,7)	0
Tumorstadium zur initialen Diagnose (n (%))		
Stadium I	0	2 (2,0)
Stadium II	9 (11,7)	11 (11,1)
Stadium III	34 (44,2)	30 (30,3)
Stadium IV	34 (44,2)	56 (56,6)
Zeit von Metastasen-Diagnose bis zum Indexdatum		
N	77	99
Median (Jahre)	0,8	0,7
Min; Max (Jahre)	0,1; 6,3	0,1; 4,9
< 1 Jahr (n (%))	44 (57,1)	64 (64,6)
1 – < 2 Jahre (n (%))	19 (24,7)	28 (28,3)
2 – < 3 Jahre (n (%))	5 (6,5)	3 (3,0)
3 – < 4 Jahre (n (%))	4 (5,2)	3 (3,0)
4 – < 5 Jahre (n (%))	3 (3,9)	1 (1,0)
≥ 5 Jahre (n (%))	2 (2,6)	0
Zeit von initialer Diagnose bis zur Metastase-Diagnose		
N	77	99
Median (Jahre)	0,6	0,0
Min; Max (Jahre)	0,0; 18,9	0,0; 9,8
< 1 Jahr (n (%))	54 (70,1)	74 (74,7)
1 – < 2 Jahre (n (%))	8 (10,4)	8 (8,1)
2 – < 3 Jahre (n (%))	7 (9,1)	8 (8,1)
3 – < 4 Jahre (n (%))	3 (3,9)	3 (3,0)
4 – < 5 Jahre (n (%))	1 (1,3)	4 (4,0)
≥ 5 Jahre (n (%))	4 (5,2)	2 (2,0)
Primäre Tumorlokalisation (n (%))		
Rektum	5 (6,5)	12 (12,1)
Kolon	-	87 (87,9)
Kolon linksseitig	11 (14,3)	-
Kolon rechtsseitig	45 (58,4)	-
Querkolon	9 (11,7)	-
Kolon NNB	1 (1,3)	-
Sigmoid	6 (7,8)	-
KRAS-Mutationsstatus zum Indexdatum (n (%))		
KRAS Wildtyp	53 (68,8)	68 (68,7)
KRAS mutiert	24 (31,2)	31 (31,3)
BRAF-Mutationsstatus zum Indexdatum (n (%))		
BRAF Wildtyp	55 (71,4)	73 (73,7)
BRAF mutiert	22 (28,6)	26 (26,3)
Methodik MSI-Testung lokal (n (%))		
IHC	31 (40,3)	58 (58,6)
IHC/NGS	0	5 (5,1)
IHC/NGS/PCR	0	1 (1,0)
IHC/NGS/Unbekannt	0	1 (1,0)

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
IHC/PCR	0	4 (4,0)
IHC/Unbekannt	0	1 (1,0)
NGS	0	14 (14,1)
PCR	27 (35,1)	5 (5,1)
PCR/IHC	19 (24,7)	0
Unbekannt	0	10 (10,1)

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IHC: Immunohistochemie; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliteninstabilität, NGS: *Next generation sequencing*; NNB: nicht näher bestimmt; PCR: Polymerase Kettenreaktion

Tabelle 4-178 (Anhang): Patientenfluss – Ergebnisse für die IPTW Complete Cases-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Patientenfluss		
N	77	99
Mit Studienmedikation behandelte Patienten (n (%))	77 (100,0)	99 (100,0)
Studienmedikation nicht fortgeführt[a] (n (%))	66 (85,7)	99 (100,0)
Gründe, die Behandlung nicht fortzuführen (n (%))		
Krankheitsprogress	22 (28,6)	0
Toxizität der Studienmedikation	14 (18,2)	0
Tod	0	35 (35,4)
UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation	3 (3,9)	0
Abbruch auf Patientenwunsch	4 (5,2)	0
Der Nachbeobachtung verloren gegangen	1 (1,3)	0
Maximaler klinischer Nutzen erreicht	20 (26,0)	0
Patient entspricht den Studienkriterien nicht mehr	1 (1,3)	0
Start Therapie in einer klinischen Studie	0	2 (2,0)
Start IO-Therapie	0	30 (30,3)
Andere	1 (1,3)	0
Unbekannt	0	32 (32,3)
Patienten nicht mehr Teil der Studie (n (%))	25 (32,5)	67 (67,7)
Gründe, die Studie nicht fortzuführen (n (%))		
Tod	18 (23,4)	35 (35,4)
Der Nachbeobachtung verloren gegangen	3 (3,9)	0
Start Therapie in einer klinischen Studie	0	2 (2,0)
Start IO-Therapie	0	30 (30,3)
Andere	4 (5,2)	0

a: Gründe, die Studienmedikation gemäß Flatiron nicht fortzuführen: Tod, Unbekannt, Start einer immunoonkologischen Therapie, Therapie in einer klinischen Studie
IO: Immunonkologie

Tabelle 4-179 (Anhang): Behandlungs- und Beobachtungsdauer – Ergebnisse für die IPTW Complete Cases-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Behandlungs- und Beobachtungsdauer		
N	77	99
Behandlungsdauer (Monate)		
Mittelwert (Min; Max)	24,33 (0,0; 58,7)	9,47 (0,0; 81,2)
Median	23,36	5,72
> 3 Monate (n (%))	58 (75,3)	77 (77,8)
> 6 Monate (n (%))	52 (67,5)	46 (46,5)
> 9 Monate (n (%))	49 (63,6)	25 (25,3)
> 12 Monate (n (%))	48 (62,3)	17 (17,2)
Beobachtungsdauer[a] (Monate)		
Mittelwert	41,13	13,31
Median	49,91	8,31
Min; Max	0,1; 63,4	0,0; 81,2
Q1; Q3	23,52; 52,86	4,99, 15,18
Standardabweichung	19,95	14,07
> 3 Monate (n (%))	73 (94,8)	89 (89,9)
> 6 Monate (n (%))	68 (88,3)	64 (64,6)
> 9 Monate (n (%))	65 (84,4)	45 (45,5)
> 12 Monate (n (%))	64 (83,1)	31 (31,3)
> 15 Monate (n (%))	62 (80,5)	26 (26,3)
> 18 Monate (n (%))	60 (77,9)	21 (21,2)
> 21 Monate (n (%))	59 (76,6)	19 (19,2)
> 24 Monate (n (%))	57 (74,0)	15 (15,2)
> 27 Monate (n (%))	57 (74,0)	12 (12,1)
> 30 Monate (n (%))	57 (74,0)	11 (11,1)
> 33 Monate (n (%))	56 (72,7)	10 (10,1)
> 36 Monate (n (%))	56 (72,7)	10 (10,1)
> 39 Monate (n (%))	56 (72,7)	7 (7,1)
> 42 Monate (n (%))	56 (72,7)	4 (4,0)
> 45 Monate (n (%))	55 (71,4)	4 (4,0)
> 48 Monate (n (%))	52 (67,5)	3 (3,0)
> 51 Monate (n (%))	26 (33,8)	2 (2,0)

a: Dauer der Behandlung + Follow-up
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil

Tabelle 4-180 (Anhang): Vor- und Folgetherapien – Ergebnisse für die IPTW Complete Cases-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
N	77	99
Vortherapien		
Vortherapie im metastasierten Setting (n (%))		

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Oxaliplatin	71 (92,2)	71 (71,7)
Irinotecan	56 (72,7)	32 (32,3)
5-FU	77 (100,0)	99 (100,0)
VEGF-Inhibitoren	41 (53,2)	61 (61,6)
EGFR-Inhibitoren	24 (31,2)	9 (9,1)
Regorafenib	4 (5,2)	0
TAS-102	0	0
Andere	5 (6,5)	2 (2,0)
Anzahl der Vortherapien im metastasierten Setting (n (%))		
0	0	0
1	17 (22,1)	95 (96,0)
2	31 (40,3)	4 (4,0)
3	17 (22,1)	0
≥ 4	12 (15,6)	0
Zeit von Beendigung der letzten Vortherapie im metastasierten Setting bis zum Indexdatum (n (%))		
< 3 Monate	53 (68,8)	99 (100,0)
3 – 6 Monate	13 (16,9)	0
> 6 Monate	11 (14,3)	0
Nicht berichtet	0	0
Folgetherapien[a]		
Patienten mit jeglicher systemischer Folgetherapie (n (%))	13 (16,9)	63 (63,6)
5-FU (n (%))	4 (5,2)	28 (28,3)
Capecitabin	0	7 (7,1)
Fluorouracil	4 (5,2)	25 (25,3)
BRAF-Inhibitoren (n (%))	0	1 (1,0)
Encorafenib	0	1 (1,0)
Vermurafenib	-	-
EGFR-Inhibitoren (n (%))	1 (1,3)	19 (19,2)
Cetuximab	1 (1,3)	13 (13,1)
Panitumumab	0	8 (8,1)
Immuntherapie (n (%))	2 (2,6)	31 (31,3)
Klinische Studienmedikation	0	1 (1,0)
Experimentelle Immuntherapie	0	-
Ipilimumab	1 (1,3)	4 (4,0)
Nivolumab	2 (2,6)	11 (11,1)
Pembrolizumab	0	20 (20,2)
Irinotecan (n (%))	2 (2,6)	22 (22,2)
Andere – Chemotherapien (n (%))	4 (5,2)	1 (1,0)
Anastrozol	1 (1,3)	0
Antineoplastisch	-	-
Cisplatin	-	-
Gemcitabin	0	1 (1,0)
Lapatinib	1 (1,3)	0
Mitomycin	-	-
Paclitaxel	1 (1,3)	0

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Paclitaxel (Protein-gebunden)	0	1 (1,0)
Pertuzumab	1 (1,3)	0
Trametinib	1 (1,3)	0
Trastuzumab	2 (2,6)	0
Andere – Experimentelle Therapien (n (%))	1 (1,3)	2 (2,0)
Klinische Studienmedikation	0	2 (2,0)
Experimentelle antineoplastische Therapie	1 (1,3)	0
Oxaliplatin (n (%))	3 (3,9)	11 (11,1)
Regorafenib (n (%))	3 (3,9)	14 (14,1)
TAS-102 (TAS-102, Tipiracil/Trifluridin) (n (%))	0	13 (13,1)
Experimentelle antineoplastische Therapie	-	-
Tipiracil	-	-
Trifluridin	-	-
Trifluridin/Tipiracil	0	13 (13,1)
Unbestimmte Folgetherapie (n (%))	4 (5,2)	25 (25,3)
Calciumlevofolinat	-	-
Leucovorin	4 (5,2)	21 (21,2)
Leuprolid	0	1 (1,0)
Levoleucovorin	0	6 (6,1)
VEGF-Inhibitoren (n (%))	2 (2,6)	19 (19,2)
Aflibercept	1 (1,3)	0
Bevacizumab	1 (1,3)	12 (12,1)
Bevacizumab-Awwb	0	5 (5,1)
Bevacizumab-Bvzr	-	-
Ramucirumab	0	2 (2,0)
Ziv-Aflibercept	0	1 (1,0)

a: Patienten erhielten unter Umständen mehr als eine Folgetherapie. Als Folgetherapie wurde daher die erste Therapie definiert, die nach dem Indexdatum verabreicht wurde.

Tabelle 4-181 (Anhang): Therapie zu Studienbeginn – Ergebnisse für die IPTW Complete Cases-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

CA209-6EP	***zVT*** ***(Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
N	99
Therapie zu Studienbeginn (n (%))	
FOLFIRI, Bevacizumab	21 (21,2)
FOLFIRI	8 (8,1)
FOLFOX, Bevacizumab	8 (8,1)
FOLFIRI, Cetuximab	6 (6,1)
FOLFIRI, Panitumumab	5 (5,1)
Irinotecan, Cetuximab	4 (4,0)
Irinotecan, Panitumumab	3 (3,0)
Regorafenib	3 (3,0)
Capecitabine, Irinotecan, Bevacizumab	4 (4,0)
FOLFIRI, Bevacizumab-Awwb	4 (4,0)
Trifluridin/Tipiracil	4 (4,0)
FOLFIRI, Ramucirumab	1 (1,0)
FOLFOX	2 (2,0)
FOLFOX, Panitumumab	1 (1,0)
Fluorouracil, Leucovorin, Bevacizumab	3 (3,0)
Panitumumab	2 (2,0)
Capecitabine, Bevacizumab-Awwb	1 (1,0)
FOLFIRI, Ziv-Aflibercept	1 (1,0)
FOLFOXIRI, Bevacizumab	1 (1,0)
Fluorouracil, Leucovorin, Bevacizumab-Awwb	2 (2,0)
Irinotecan, Bevacizumab	1 (1,0)
Binimetinib, Encorafenib, Cetuximab	1 (1,0)
Binimetinib, Panitumumab	1 (1,0)
CAPEOX, Bevacizumab-Awwb	1 (1,0)
Capecitabine, Irinotecan, Cetuximab	1 (1,0)
Capecitabine, Panitumumab	1 (1,0)
Cetuximab, Panitumumab	1 (1,0)
Daratumumab/Hyaluronidase-Fihj, Lenalidomide	1 (1,0)
FOLFIRI, Cetuximab, Panitumumab	1 (1,0)
FOLFIRI, Hydroxyurea, Bevacizumab	1 (1,0)
FOLFOX, Bevacizumab-Awwb	1 (1,0)

CA209-6EP	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
FOLFOXIRI, Cetuximab	1 (1,0)
Irinotecan, Vemurafenib, Cetuximab	1 (1,0)
Larotrectinib	1 (1,0)
Oxaliplatin	1 (1,0)

Tabelle 4-182 (Anhang): Status der zensierten Patienten – Ergebnisse für die IPTW Complete Cases-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

CA209-6EP	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (CA209-142-Kohorte 2)***	***zVT (Flatiron Health-Real-World-Kohorte)***
Status der zensierten Patienten		
N	77	99
Todesfälle (n (%))	21 (27,3)	35 (35,4)
Anzahl zensierter Patienten[a] (n (%))	56 (72,7)	64 (64,6)
Status der zensierten Patienten (n (%))		
Noch in Behandlung	11 (14,3)	21 (21,2)
Ohne Behandlung	0 (0,0)	11 (11,1)
Im Follow-Up	41 (53,2)	0 (0,0)
Studie abgebrochen	4 (5,2)	0 (0,0)
Start einer IO-Therapie	0 (0,0)	30 (30,3)
Start einer klinischen Studie	0 (0,0)	2 (2,0)

a: Gründe für eine Zensierung gemäß Flatiron: Lebend am letzten bekannten Datum, Start einer immunoonkologischen Therapie, Therapie in einer klinischen Studie
IO: Immunonkologie

Tabelle 4-183 (Anhang): Kovariaten-Balance – Ergebnisse für die IPTW Complete Cases-Analyse im indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

CA209-6EP	***Vor Gewichtung***			***Nach Gewichtung***		
Kovariate[a]	**(CA209-142-Kohorte 2)**	**Flatiron Health-Real-World-Kohorte**	**Standardisierte Mittelwertsdifferenz[b]**	**(CA209-142-Kohorte 2)**	**Flatiron Health-Real-World-Kohorte**	**Standardisierte Mittelwertsdifferenz[b]**
Alter	56,81	61,10	-0,3141	58,81	62,25	-0,2681
Abstammung			-0,3724			-0,0963
Weiß	89,61	75,76		84,50	80,87	
Nicht-weiß	10,39	24,24		15,50	19,13	
Geschlecht			0,2622			0,0485
Weiblich	41,56	54,55		45,61	48,03	
Männlich	58,44	45,45		54,39	51,97	
ECOG-Performance Status zur Baseline			0,2891			-0,0391
0	40,26	54,55		50,43	48,47	
1	59,74	45,45		49,57	51,53	
Primäre Tumorlokalisation			-0,1946			0,0606
Kolon	93,51	87,88		86,92	88,90	
Rektum	6,49	12,12		13,08	11,10	
Tumorstadium zur initialen Diagnose			0,2501			0,1481
Stadium I/II/III	55,84	43,43		59,19	51,86	
Stadium IV	44,16	56,57		40,81	48,14	
Anzahl der vorherigen Therapielinien			2,2757			0,5025
0-1	22,08	95,96		58,51	80,91	
≥ 2	77,92	4,04		41,49	19,09	
Art der vorherigen Therapie stark			1,7677			0,8229

CA209-6EP	***Vor Gewichtung***			***Nach Gewichtung***		
vorbehandelte Patienten[c]	67,53	4,04		35,64	5,02	
nicht stark vorbehandelte Patienten[d]	32,47	95,96		64,36	94,98	
KRAS-Mutationsstatus			-0,0031			0,1465
KRAS Wildtyp	68,83	68,69		63,98	70,83	
KRAS mutiert	31,17	31,31		36,02	29,17	
BRAF-Mutationsstatus			0,0518			-0,1274
BRAF Wildtyp	71,43	73,74		71,94	66,07	
BRAF mutiert	28,57	26,26		28,06	33,93	

a: Für kontinuierliche Variablen werden Mittelwerte berichtet, für binäre und kategorielle Variablen werden Anteile berichtet.

b: Die standardisierte Mittelwertsdifferenz wurde durch CA209-142-Kohorte 2 minus Flatiron Health-Real-World-Kohorte erhalten. Dafür wurden getrimmte, stabilisierte Gewichte genutzt, wenn der Mittelwert und die Standardabweichung kombiniert wurden. Das stabilisierte IPTW wurde am Maximum des minimalen Gewichts und am Minimum des maximalen Gewichts getrimmt.

c: Patienten erhielten Oxaliplatin und Irinotecan in einer oder mehreren Therapielinien

d: Patienten erhielten Oxaliplatin oder Irinotecan oder keinen der beiden Wirkstoffe

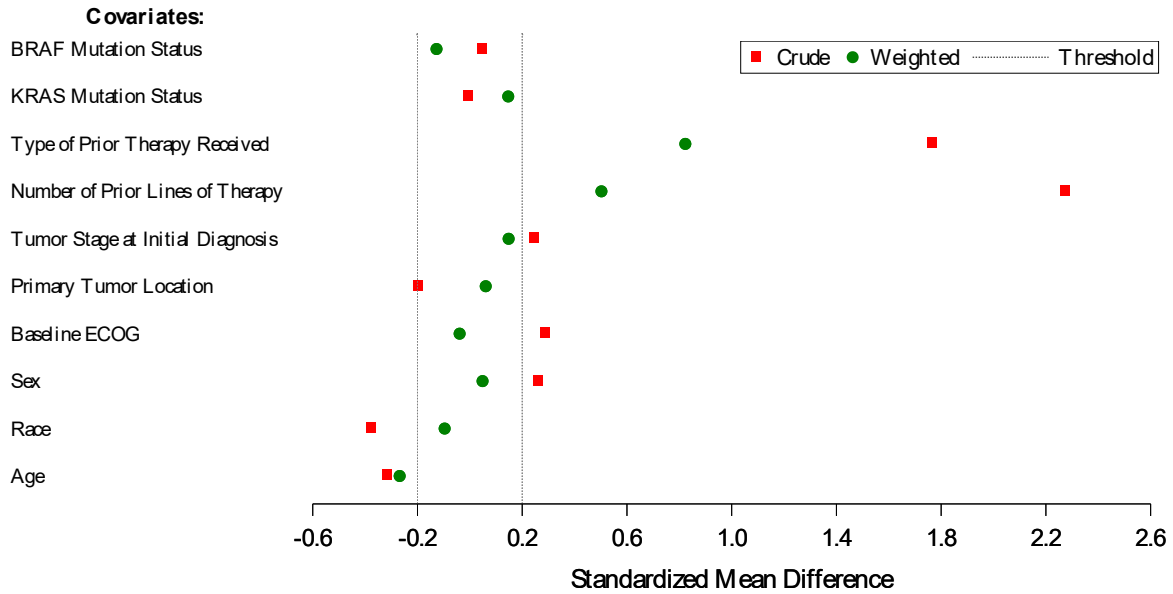


Abbildung 4-64 (Anhang): Kovariaten-Balance-Plot (IPTW Complete Cases-Analyse) für den indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP

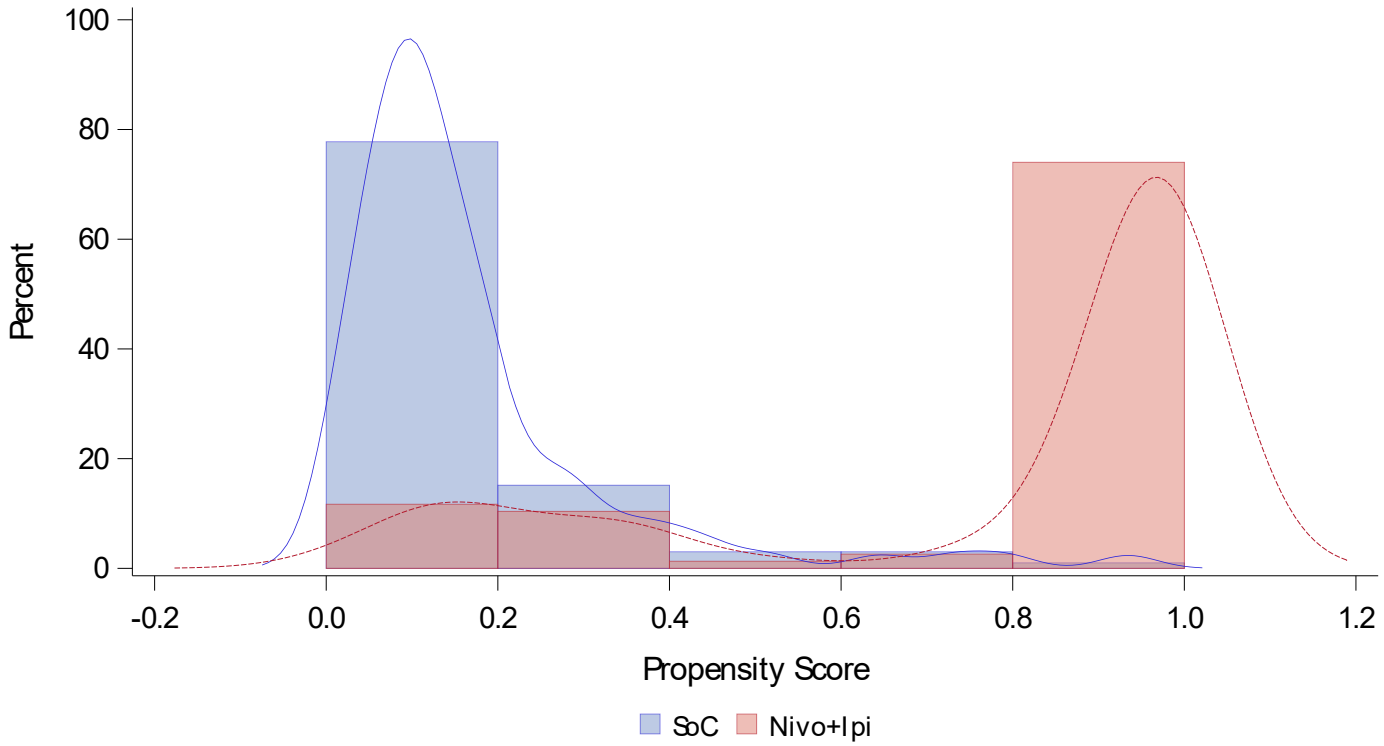


Abbildung 4-65 (Anhang): Propensity-Score-Plot (IPTW Complete Cases-Analyse) für den indirekten Vergleich der Studie CA209-6EP