

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 Q

Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	18
4.2 Methodik	31
4.2.1 Fragestellung.....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	34
4.2.3 Informationsbeschaffung	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	39
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA	41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	70
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	73
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA	74
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	76
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	99
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	99
4.3.1.3.1 Endpunkte – CA209-649.....	100
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität.....	100
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	129

4.3.1.3.1.3	Endpunkte Lebensqualität	145
4.3.1.3.1.4	Endpunkte Verträglichkeit	173
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – CA209-649	191
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	210
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	215
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für Endpunkte Lebensqualität	218
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit.....	223
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	238
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	238
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	238
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	238
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	239
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	239
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	239
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	242
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	242
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	242
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	242
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	243
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	244
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	244
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	245
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	246
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	246
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	246
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	247
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	247
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	247
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	248
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	248
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	249
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	249
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	250
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	262
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	263
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	263
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	263
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.....	271
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	276
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	278
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	279
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	305
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	316

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	20
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-649.....	24
Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-4: Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität – Responsekriterien und Analysen	57
Tabelle 4-5: Trennpunkte der Subgruppenanalysen	63
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-14: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-positiv-Population; 1. Datenschnitt vom Juli 2020)	84
Tabelle 4-15: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-positiv-Population; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)	85
Tabelle 4-16: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Magenkarzinom-Teilpopulation; 1. Datenschnitt vom Juli 2020).....	86
Tabelle 4-17: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Magenkarzinom-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021).....	87
Tabelle 4-18: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAC-Teilpopulation; 1. Datenschnitt vom Juli 2020).....	88
Tabelle 4-19: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAC-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021).....	89
Tabelle 4-20: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90

Tabelle 4-21: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-22: Übersicht über die Datenschnitte der Studie CA209-649	96
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation)	99
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität	103
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation)	103
Tabelle 4-27: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)	104
Tabelle 4-28: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021).....	106
Tabelle 4-29: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-649 (EAC-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)	108
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)	109
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation)	110
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation) ..	111
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)	116
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021).....	116
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021).....	117
Tabelle 4-36: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zum BICR-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)	123
Tabelle 4-37: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zum BICR-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation)	124
Tabelle 4-38: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zum BICR-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation)	125
Tabelle 4-39: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)	126
Tabelle 4-40: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation)	127
Tabelle 4-41: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation)	128

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS.....	129
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation)	130
Tabelle 4-44: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population).....	131
Tabelle 4-45: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation)	133
Tabelle 4-46: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (EAC-Teilpopulation)	136
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (PD-L1-positiv-Population)	138
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (Magenkarzinom-Teilpopulation).....	139
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (EAC-Teilpopulation).....	140
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität	145
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation)	146
Tabelle 4-52: Berücksichtigungsanteil des FACT-Ga-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)	147
Tabelle 4-53: Berücksichtigungsanteil des FACT-Ga-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation).....	150
Tabelle 4-54: Berücksichtigungsanteil des FACT-Ga-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (EAC-Teilpopulation).....	153
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (PD-L1-positiv-Population)	155
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (PD-L1-positiv-Population).....	156
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (Magenkarzinom-Teilpopulation).....	157
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (Magenkarzinom-Teilpopulation)	158

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (EAC-Teilpopulation).....	159
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (EAC-Teilpopulation)	160
Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (PD-L1-positiv-Population)	163
Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (PD-L1-positiv-Population)..	165
Tabelle 4-63: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (Magenkarzinom-Teilpopulation).....	166
Tabelle 4-64: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (Magenkarzinom-Teilpopulation)	167
Tabelle 4-65: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (EAC-Teilpopulation)	168
Tabelle 4-66: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (EAC-Teilpopulation)	169
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE).....	173
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation)	176
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (PD-L1-positiv-Population).....	178
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Magenkarzinom-Teilpopulation)	179
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (EAC-Teilpopulation)	180
Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (1. Teil)	193
Tabelle 4-73: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (2. Teil)	195
Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (PD-L1-positiv-Population; 1. Teil)	197

Tabelle 4-75: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (PD-L1-positiv-Population; 2. Teil)	199
Tabelle 4-76: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (Magenkarzinom-Teilpopulation; 1. Teil)	201
Tabelle 4-77: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (Magenkarzinom-Teilpopulation; 2. Teil)	203
Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (EAC-Teilpopulation; 1. Teil)	205
Tabelle 4-79: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (EAC-Teilpopulation; 2. Teil)	207
Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-649 – (PD-L1-positiv-Population)	210
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-649 – (Magenkarzinom-Teilpopulation)	211
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-649 – (EAC-Teilpopulation)	213
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D-VAS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm – (PD-L1-positiv-Population)	215
Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D-VAS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm – (Magenkarzinom-Teilpopulation)	216
Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für Endpunkt FACT-G aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte – (PD-L1-positiv-Population)	219
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für Endpunkt FACT-G aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte – (EAC-Teilpopulation)	221
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (PD-L1-positiv-Population)	223
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Magenkarzinom-Teilpopulation)	225
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (EAC-Teilpopulation)	227
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (PD-L1-positiv-Population)	230
Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Magenkarzinom-Teilpopulation)	233

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (EAC-Teilpopulation).....	236
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	239
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	240
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	240
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	241
Tabelle 4-97: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	241
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	243
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	244
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	244
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	245
Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen...	247
Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	247
Tabelle 4-104: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-649.....	253
Tabelle 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	263
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-649.....	305
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-649.....	317

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)	113
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021).....	114
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021).....	115
Abbildung 5: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)	119
Abbildung 6: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation)	120
Abbildung 7: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation)	121
Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt.....	128
Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-649 (MMRM) (PD-L1-positiv-Population)	142
Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-649 (MMRM) (Magenkarzinom-Teilpopulation)	143
Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-649 (MMRM) (EAC-Teilpopulation)	144
Abbildung 12: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn der Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 (MMRM) (PD-L1-positiv-Population)	170
Abbildung 13: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 (MMRM) (Magenkarzinom-Teilpopulation)	171
Abbildung 14: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 (MMRM) (EAC-Teilpopulation)	172
Abbildung 15: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population, Nivolumab + FOLFOX/ XELOX).....	183

Abbildung 16: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population, FOLFOX/ XELOX)	184
Abbildung 17: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation, Nivolumab + FOLFOX/ XELOX)	186
Abbildung 18: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation, FOLFOX/ XELOX)	187
Abbildung 19: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation, Nivolumab + FOLFOX/ XELOX)	188
Abbildung 20: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation, FOLFOX/ XELOX)	189
Abbildung 21: Zusatzanalyse: Zeitlicher Verlauf der Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen gemäß des FACT-GP5-Items in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)	260

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AD	Absolute Differenz (der medianen Überlebenszeit)
AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction)
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Event(s) of Special Interest)
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
BICR	Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review)
BMS	Bristol-Myers Squibb
BOR	Bestes Ansprechen (Best Overall Response)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Datenerhebungsformular (Case Report Form)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EAC	Adenokarzinome des Ösophagus (Esophageal Adenocarcinoma)
ECF	Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECX	Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EOX	Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin
EP	Endpunkt(e)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions

EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EWB	Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being)
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-G7	Functional Assessment of Cancer Therapy-General, 7 Items
FACT-Ga	Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric
FACT-GaCS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale
FACT-GP5	Functional Assessment of Cancer Therapy - Item GP5
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLO	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin
FLOT	Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel
FOLFOX	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin
FWB	Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
i.v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
imUE	Immunvermittelte UE
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LLN	Untere Grenze des Normbereichs (Lower Limit of Normal)
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference

Min	Minimum
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI-H	Mikrosatelliteninstabilität hoch
MSS	Mikrosatelliten stabil
MTC	Mixed Treatment Comparison
Mx	Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
N.M.E.	Nicht sinnvoll schätzbar
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Nivo	Nivolumab
OESI	weitere UE von besonderem Interesse (Other Events of Special Interest)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PLF	Infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PWB	Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being)
qm	Quadratmeter
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
S-1	Tegafur + Gimeracil + Oteracil
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch

SMD	Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SSW	Skalenspannweite
STE	Surrogate Threshold Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
SWB	Soziales Wohlbefinden (Social Well-Being)
TMB	Tumormutationslast (Tumor Mutation Burden)
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
XELOX	Capecitabin + Oxaliplatin
XP	Capecitabin + Cisplatin
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Erstlinienbehandlung der Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-(HER2-)negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen, deren Tumore Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) (Combined Positive Score (CPS) ≥ 5) exprimieren, mit Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT)?

Der G-BA definierte folgende ZVT für Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS ≥ 5) bei Erwachsenen:

Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus (EAC) (nachfolgend EAC-Patientengruppe):

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Bzgl. der Therapie nach Maßgabe des Arztes listet der G-BA verschiedene fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapien auf, u.a. „5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX)“ und „Capecitabin + Oxaliplatin“, und erachtet die aufgelisteten Therapieoptionen im Rahmen der ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ „als geeignete Komparatoren“. „Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen“ (1).

Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) (nachfolgend Magenkarzinom-Patientengruppe):

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure
oder
- Cisplatin in Kombination mit Capecitabin
oder
- Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure
oder
- Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin

oder

- 5-Fluorouracil +/- Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)

Die Fragestellung wird durch die Zulassungsstudie CA209-649 beantwortet, die durch eine systematische Literaturrecherche als relevante RCT identifiziert wurde. In dieser RCT wird Nivolumab in Kombination mit den fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapieregimen FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) mit FOLFOX oder XELOX verglichen. Daher wählt Bristol-Myers Squibb (BMS) aus der ZVT-Auswahl FOLFOX sowie XELOX als ZVT sowohl für die Magenkarzinom- als auch für EAC-Patientengruppe. Denn laut Position des G-BA zur Umsetzung der ZVT sind bei der Magenkarzinom-Patientengruppe die Therapieregime FOLFOX sowie XELOX von der ZVT umfasst (1, 2). Des Weiteren werden für die EAC-Patientengruppe laut Niederschrift und Änderung der ZVT u.a. „5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX)“ und „Capecitabin + Oxaliplatin“ genannt und im Rahmen der ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ „als geeignete Komparatoren erachtet“ (1, 2). Im Einklang mit der Magenkarzinom-Patientengruppe umfasst „Capecitabin + Oxaliplatin“ auch XELOX. Dieses wird zudem durch die vergleichbare Behandlung in beiden Patientengruppen ([weitestgehend] identische Leitlinienempfehlungen und vergleichbare Ergebnisse für die Behandlung) untermauert (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Darüber hinaus legte der Prüfarzt in der Studie CA209-649 vor Randomisierung das jeweilige Chemotherapieregime FOLFOX oder XELOX fest. Die Therapie erfolgte somit nach Maßgabe des Arztes. Zudem bilden FOLFOX und XELOX die Therapie nach Maßgabe des Arztes in der EAC-Patientengruppe aufgrund der therapeutischen Gleichwertigkeit der fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapieregime und wegen ihres breiten Einsatzes im Versorgungsalltag sehr gut ab (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Daher und weil laut G-BA in der EAC-Patientengruppe der Zusatznutzen gegenüber einer der vom G-BA genannten Therapieoptionen der ZVT im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen kann, wird der Zusatznutzen versus (vs.) die ZVT über die Studienkomparatoren FOLFOX/ XELOX abgeleitet. Somit sind die Studienkomparatoren FOLFOX/ XELOX für beide Patientengruppen als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen und stellen eine adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten ZVT für beide Patientengruppen gleichermaßen dar (siehe Modul 3, Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2).

Darüber hinaus erachtet BMS die gemeinsame Betrachtung der beiden Patientengruppen aus folgenden Gründen als sachgerecht: Die Behandlung in beiden Patientengruppen ist vergleichbar (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Auch in der Studie CA209-649 traten in den beiden Teilpopulationen gleichgerichtete Effekte mit sehr gut vergleichbaren Effektstärken auf (Tabelle 4-104). Zudem zeigte sich kein Beleg für Effektmodifikation durch die Lokalisation des Primärtumors (Tabelle 4-74). Die getrennte Darstellung nach Lokalisation des Primärtumors bietet daher keine Mehrinformation, sondern schwächt unnötig die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz. Daher leitet BMS den Zusatznutzen basierend auf der gesamten Studienpopulation mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) (nachfolgend PD-L1-positiv-

Population) der Studie CA209-649 ab; die beiden Teilpopulationen davon, die Teilpopulation mit Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) (nachfolgend Magenkarzinom-Teilpopulation) und die EAC-Teilpopulation, werden ergänzend dargestellt.

In der Studie CA209-649 ist bei 42,4 % der Patienten der PD-L1-positiv-Population der HER2-Status der Tumoren unbestimmt. Auf diese Patienten wird entsprechend der vom IQWiG akzeptierten Vorgehensweise der Anteil HER2-Negativer an Patienten mit bekanntem HER2-Status von 76,9 % aus Versorgungsdaten angewendet. Somit ergeben sich insgesamt 89,5 % HER2-Negative und die gesamte PD-L1-positiv-Population der Studie CA209-649 wird betrachtet (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Datenquellen

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe 1b) für einen direkten Vergleich mit der ZVT eingeschlossen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) in Erstlinienbehandlung
Intervention	Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gemäß deutschem Zulassungsstatus
Vergleichstherapie	<p>EAC-Patientengruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie nach Maßgabe des Arztes <p>Mindestens eine der vom G-BA aufgelisteten fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapien</p> <p>Magenkarzinom-Patientengruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure oder ▪ Cisplatin in Kombination mit Capecitabin oder ▪ Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure

Einschlusskriterien	
	<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil +/- Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)
Endpunkte	<p>Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ Lebensqualität ▪ Verträglichkeit
Studientypen	Randomisierte, kontrollierte Studien
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder Studienbericht verfügbar
<p>CPS = Combined Positive Score; EAC = Adenokarzinome des Ösophagus; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1</p>	

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

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden die Kategorien hohe, mäßige und geringe Ergebnissicherheit gemäß IQWiG herangezogen (3).

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den

Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (3).

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

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der ZVT wurden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten pro Endpunktkategorie in der eingeschlossenen RCT herangezogen:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (OS)
- **Morbidität**
 - Gesundheitszustand gemäß European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)
- **Lebensqualität**
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga)
 - Gesamtscore des FACT-Ga aus Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) und FACT-Gastric Cancer Subscale (GaCS)
 - FACT-G
Summenscore;
Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being, PWB), Soziales Wohlbefinden (Social Well-Being, SWB), Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being, EWB), Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB)
 - FACT-GaCS
 - Kurzform des FACT-G: 7-Item-Version des FACT-G (FACT-G7)
- **Verträglichkeit**
 - Jegliches unerwünschte Ereignis (UE), UE Grad ≥ 3 , Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE

Da nur eine verwertbare Studie vorlag, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im Vergleich zur ZVT wurde in der direkt vergleichenden RCT CA209-649 nachgewiesen. Der Zusatznutzen wird basierend auf der gesamten PD-L1-positiv-Population abgeleitet, da BMS die gemeinsame Betrachtung der Magenkarzinom- und EAC-Patientengruppe als sachgerecht erachtet (siehe Fragestellung).

In der folgenden Tabelle 4-2 sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der ZVT für die betrachteten Endpunkte sowie die jeweils zugrundeliegenden Ergebnisse der RCT CA209-649 für die PD-L1-positiv-Population und ergänzend für die beiden Teilpopulationen dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für das gesamte Anwendungsgebiet basierend auf erheblichen Vorteilen beim Gesamtüberleben und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemäß FACT-Ga) sowie dem beträchtlichen Vorteil beim Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (Morbidität) im direkten Vergleich (RCT) vs. eine vom G-BA festgelegte ZVT-Option.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-649

Endpunkt RCT	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben PD-L1-positiv-Population	HR = 0,699 (0,605; 0,806) p < 0,0001 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 14,39 vs. 11,10 36-Monats-Überlebensraten: 21,6 % vs. 9,0 %	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i>	HR = 0,681 (0,585; 0,792) p < 0,0001 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 14,46 vs. 11,10 36-Monats-Überlebensraten: 22,2 % vs. 8,8 %	
<i>EAC-Teilpopulation</i>	HR = 0,734 (0,491; 1,097) p = 0,1291 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 11,24 vs. 11,27 36-Monats-Überlebensraten: 16,4 % vs. 11,4 %	
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
PD-L1-positiv-Population Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR:	<ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,658 (0,531; 0,816), p < 0,0001 	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR:	<ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,646 (0,517; 0,807), p < 0,0001 	
<i>EAC-Teilpopulation</i> Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR:	<ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,778 (0,402; 1,503), p = 0,1742 	

Endpunkt RCT	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verbesserung der Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga		
<p>PD-L1-positiv-Population</p> <p>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die aufgeführten MID)</p> <p>statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bei allen 3 relevanten Skalenwerten⁽²⁾: HR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga MID 15,1: 0,547 (0,391; 0,765), p = 0,0009 • FACT-G MID 7,8: 0,607 (0,461; 0,801), p = 0,0010 • FACT-GaCS MID 8,2: 0,507 (0,383; 0,672), p < 0,0001 <p><i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i></p> <p>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die aufgeführten MID)</p> <p>statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bei allen 3 relevanten Skalenwerten⁽²⁾: HR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga MID 15,1: 0,579 (0,410; 0,819), p = 0,0024 • FACT-G MID 7,8: 0,618 (0,466; 0,820), p = 0,0013 • FACT-GaCS MID 8,2: 0,503 (0,377; 0,671), p < 0,0001 <p><i>EAC-Teilpopulation</i></p> <p>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die aufgeführten MID)</p> <p>deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bei allen 3 relevanten Skalenwerten⁽²⁾: HR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga MID 15,1: 0,494 (0,164; 1,489), p = 0,1618 • FACT-G MID 7,8: 0,652 (0,274; 1,552), p = 0,3783 • FACT-GaCS MID 8,2: 0,445 (0,170; 1,167), p = 0,0599 	<p>Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
<p>Jegliches UE</p> <p>PD-L1-positiv-Population</p> <p><i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i></p> <p><i>EAC-Teilpopulation</i></p>	<p>HR = 1,072 (0,938; 1,227) p = 0,3002</p> <p>HR = 1,062 (0,924; 1,220) p = 0,4754</p> <p>HR = 0,878 (0,605; 1,275) p = 0,5186</p>	<p>Zusatznutzen oder Schaden nicht nachgewiesen</p>

Endpunkt RCT	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert⁽¹⁾	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
UE Grad \geq 3 PD-L1-positiv-Population <i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> <i>EAC-Teilpopulation</i>	HR = 1,092 (0,938; 1,270) p = 0,2431 <i>HR = 1,062 (0,905; 1,246)</i> <i>p = 0,4569</i> <i>HR = 1,084 (0,715; 1,646)</i> <i>p = 0,6890</i>	
Schwerwiegende UE (SUE) PD-L1-positiv-Population <i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> <i>EAC-Teilpopulation</i>	HR = 1,173 (0,971; 1,417) p = 0,0985 <i>HR = 1,136 (0,928; 1,390)</i> <i>p = 0,2142</i> <i>HR = 1,139 (0,702; 1,849)</i> <i>p = 0,6009</i>	
Therapieabbruch wegen UE PD-L1-positiv-Population <i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> <i>EAC-Teilpopulation</i>	HR = 1,350 (1,096; 1,664) p = 0,0046 <i>HR = 1,425 (1,143; 1,777)</i> <i>p = 0,0015</i> <i>HR = 0,908 (0,487; 1,693)</i> <i>p = 0,7574</i>	
<p>EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-G7 = Functional Assessment of Cancer Therapy-General, 7 Items; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>(1) Ergebnisse des relevanten Datenschnitts: für Gesamtüberleben 3. Datenschnitt vom Juli 2021 und für die übrigen Endpunkte 1. Datenschnitt vom Juli 2020. Die Zeitpunkte des Database Lock sind angegeben.</p> <p>(2) Der FACT-G7 aufgrund des Fehlens einer validierten MID und die vier Subskalen des FACT-G werden hier nicht betrachtet.</p>		

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im Vergleich zur ZVT im gesamten Anwendungsgebiet sind folgende Ergebnisse maßgeblich (Tabelle 4-2):

▪ Mortalität**Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie beim Gesamtüberleben**

In der PD-L1-positiv-Population reduzierte Nivolumab + FOLFOX/ XELOX das Sterberisiko statistisch signifikant um 30 % gegenüber FOLFOX/ XELOX (Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben: 0,70 (95 %-KI: 0,61; 0,81), $p < 0,0001$). Die mediane Überlebenszeit war unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX mit 14,39 Monaten (95 %-KI: 13,08; 16,23) um 3,29 Monate länger als unter FOLFOX/ XELOX (11,10 Monate (95 %-KI: 10,02; 12,09)). Auch bei der 36-Monats-Überlebensrate zeigte sich ein statistisch signifikanter erheblicher Vorteil. Diese war unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (21,6 % (95 %-KI: 17,8 %; 25,6 %)) 2,4-mal höher als unter FOLFOX/ XELOX (9,0 % (95 %-KI: 6,2 %; 12,2 %)).

In den beiden Teilpopulationen zeigten sich konsistente Ergebnisse: In der Magenkarzinom-Teilpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für das Gesamtüberleben; Konsistenz insgesamt zeigte sich auch bei den weiteren Ergebnissen (Tabelle 4-2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.1). In der EAC-Teilpopulation, die lediglich 12 % der PD-L1-positiv-Population umfasst, zeigte sich ein deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für das Gesamtüberleben und insgesamt auch bei den weiteren Ergebnissen mit Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation und der PD-L1-positiv-Population (Tabelle 4-2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

▪ Morbidität

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie

In der PD-L1-positiv-Population reduzierte Nivolumab + FOLFOX/ XELOX das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustands um 34 % gegenüber FOLFOX/ XELOX (HR der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung: 0,66 (95 %-KI: 0,53; 0,82), $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands war in der Gruppe Nivolumab + FOLFOX/ XELOX mit 19,35 Monaten (95 %-KI: 15,67; 25,66) um 7,52 Monate länger als in der FOLFOX/ XELOX-Gruppe (11,83 Monate (95 %-KI: 10,18; 13,86)).

Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab + FOLFOX/ XELOX erhielten, profitierten auch lt. Auswertung mit dem Gemischten Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurement, MMRM): Sie zeigten eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS über die Zeit, die insgesamt auch stärker war als unter FOLFOX/ XELOX (siehe Abbildung 9, Abbildung 10 und Abbildung 11)

In den beiden Teilpopulationen zeigten sich konsistente Ergebnisse: In der Magenkarzinom-Teilpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu

Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für die Hauptanalyse (Tabelle 4-2). In der EAC-Teilpopulation zeigte sich ein deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für die Hauptanalyse mit Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzung zwischen der EAC-Teilpopulation und der PD-L1-positiv-Population (Tabelle 4-2).

Der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS wird als schwerwiegend eingestuft, weil die Ausgangssituation der Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus durch schwerwiegende und für die Patienten bedeutsame Symptome geprägt ist wie insbesondere Dysphagie, Odynophagie, rezidivierendes Erbrechen, Gewichtsverlust, frühes Sättigungsgefühl, thorakale Schmerzen, gastrointestinale Blutung und Appetitlosigkeit (4-7).

▪ **Lebensqualität**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga:

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie

In der PD-L1-positiv-Population reduzierte Nivolumab + FOLFOX/ XELOX das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität bei allen drei relevanten Skalenwerten statistisch signifikant um 39 % bis 49 % gegenüber der FOLFOX/ XELOX: HR der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung:

- FACT-Ga Gesamtscore: 0,55 (95 %-KI: 0,39; 0,77), $p = 0,0009$,
- FACT-G Summenscore: 0,61 (95 %-KI: 0,46; 0,80), $p = 0,0010$,
- FACT-GaCS: 0,51 (95 %-KI: 0,38; 0,67), $p < 0,0001$,

Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität war in der Gruppe Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bei FACT-G um 7,89 Monate und bei FACT-GaCS um 16,07 Monate länger als in der FOLFOX/ XELOX-Gruppe (23,69 (95 %-KI: 21,03; N.A.) vs. 15,80 (95 %-KI: 10,45; N.A.) bzw. 34,04 (95 %-KI: 34,04; N.A.) vs. 17,97 (95 %-KI: 14,92; 21,75) Monate) sowie für FACT-Ga noch nicht erreicht (Tabelle 4-55, Tabelle 4-56).

Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab + FOLFOX/ XELOX erhielten, profitierten auch lt. MMRM-Auswertung: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß dem FACT-Ga Gesamtscore über die Zeit, die insgesamt auch stärker war als unter FOLFOX/ XELOX (Abbildung 12, Abbildung 13 und Abbildung 14).

In den beiden Teilpopulationen zeigten sich konsistente Ergebnisse: In der Magenkarzinom-Teilpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für die Hauptanalyse bei allen drei relevanten Skalenwerten (Tabelle 4-2). In der EAC-Teilpopulation zeigte sich ein deutlicher

Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für die Hauptanalyse bei allen drei relevanten Skalenwerten mit Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation und der PD-L1-positiv-Population (Tabelle 4-2).

▪ **Verträglichkeit**

Insgesamt kein Zusatznutzen oder Schaden nachgewiesen.

In der PD-L1-positiv-Population zeigte sich für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und FOLFOX/ XELOX (HR der Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: 1,07 (95 %-KI: 0,94; 1,23), 1,09 (95 %-KI: 0,94; 1,27) bzw. 1,17 (95 %-KI: 0,97; 1,42)), und für Therapieabbruch wegen UE zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (HR 1,35 (95 %-KI: 1,10; 1,67)).

In den beiden Teilpopulationen zeigten sich konsistente Ergebnisse: In der Magenkarzinom-Teilpopulation zeigte sich für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und SUE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und FOLFOX/ XELOX und für Therapieabbruch wegen UE ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (Tabelle 4-2). In der EAC-Teilpopulation zeigte sich ein konsistentes Ergebnis für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und SUE sowie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und FOLFOX/ XELOX für Therapieabbruch wegen UE (Tabelle 4-2).

In der Gesamtschau der UE waren jegliches UE, UE Grad ≥ 3 und SUE vergleichbar zwischen Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und FOLFOX/ XELOX, obwohl Nivolumab im Verumarm zusätzlich zur Chemotherapie des Kontrollarms gegeben wurde. Die Patienten können trotz der unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX auftretenden UE eine relativ lange Zeit behandelt werden, und auch bei Therapieabbruch wegen UE profitieren die meisten Patienten von einem lang anhaltenden Ansprechen (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Die beobachteten UE sind mit den bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement (8) in der Regel gut behandelbar. Ein geeignetes Management im Umgang mit UE in der klinischen Praxis (intensive Beobachtung des Patienten, frühzeitige Diagnose sowie frühzeitige und konsequente Behandlung der UE) kann u.U. einen Therapieabbruch wegen UE verhindern und führt zu keiner generellen Einschränkung der Therapie.

Zudem beeinträchtigen die UE die Lebensqualität nicht. Vielmehr zeigte sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Ga in der Studie CA209-649 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (Tabelle 4-2). Die Bedeutung von UE für die Patienten wurde mit dem GP5-Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ der Subskala körperliches Wohlbefinden (PWB) des FACT-G-Fragebogens im Studienverlauf routinemäßig erhoben. 66 % bis 86 % der Patienten im Nivolumab + FOLFOX/ XELOX-Arm machten die Nebenwirkungen der Behandlung im Zeitverlauf „gar nicht“ oder „ein wenig“ zu schaffen,

im FOLFOX/ XELOX-Arm zwischen 50 % und 73 % der Patienten (Anteile bezogen auf den Zeitraum mit mindestens 10 Patienten mit einer Antwort; siehe Abbildung 21).

Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend.

Zusammenfassend führt der Unterschied beim Therapieabbruch wegen UE zu keinen relevanten Einbußen bei der Verträglichkeit in der Gesamtbetrachtung und beeinträchtigt auch die anderen Endpunktkategorien nicht. Unter Berücksichtigung der Schwere der Grunderkrankung ist für die Verträglichkeit damit insgesamt ein Zusatznutzen oder Schaden für das gesamte Anwendungsgebiet nicht nachgewiesen.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben einzelne Belege für eine Effektmodifikation durch verschiedene Subgruppenmerkmale, welche vermutlich als Zufallsbefunde anzusehen sind. Es lässt sich kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab + FOLFOX/ XELOX im Vergleich zu FOLFOX/ XELOX profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der gesamten PD-L1-positiv-Population für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Prognose für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist sehr ungünstig. So liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate für die größte Patientengruppe des Anwendungsgebiets, nämlich Patienten mit Magen- oder Ösophaguskarzinomen im Stadium IV, nur zwischen 3 % und 5 % (siehe Modul 3).

Nach vielen Jahren ohne therapeutische Fortschritte im vorliegenden Anwendungsgebiet in seiner Gesamtheit besteht weiterhin ein hoher Bedarf an Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen und zu Erhalt/Verbesserung der Lebensqualität führen (siehe Modul 3).

Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie kann diesen therapeutischen Bedarf in dieser Population erfüllen.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im gesamten Anwendungsgebiet (Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) bei Erwachsenen), da es sich gegenüber der ZVT insgesamt um eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens handelt, insbesondere durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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.

In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen, deren Tumore PD-L1 (CPS \geq 5) exprimieren, mit Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von RCT?

Population, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientyp

Der G-BA definierte folgende ZVT für Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) bei Erwachsenen:

Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus (EAC) (nachfolgend EAC-Patientengruppe):

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Hinsichtlich der Therapie nach Maßgabe des Arztes listet der G-BA folgende fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapien auf und erläutert diesbezüglich:

„S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) + Cisplatin oder Capecitabin + Cisplatin [XP],

5-Fluorouracil + Cisplatin,

5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX),

Capecitabin + Oxaliplatin,

infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Cisplatin [PLF],

Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin [ECX],

Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin [EOX],

Epirubicin + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [ECF],

Docetaxel + Cisplatin + infusionales 5-Fluorouracil [DCF],

5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin,

infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT-Regime)

[...] Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes werden die oben genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.“ (1)

Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (nachfolgend Magenkarzinom-Patientengruppe):

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure
oder
- Cisplatin in Kombination mit Capecitabin
oder
- Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure
oder
- Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin
oder

- 5-Fluorouracil +/- Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe 1b) für einen direkten Vergleich mit der ZVT eingeschlossen. Die RCT mussten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit enthalten.

Die Fragestellung wird durch die Zulassungsstudie CA209-649 beantwortet, die durch eine systematische Literaturrecherche als relevante RCT identifiziert wurde. In dieser RCT wird Nivolumab in Kombination mit den fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapieregimen FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) mit FOLFOX oder XELOX verglichen. Daher wählt BMS aus der ZVT-Auswahl FOLFOX sowie XELOX als ZVT sowohl für die Magenkarzinom- als auch für EAC-Patientengruppe. Denn laut Position des G-BA zur Umsetzung der ZVT sind bei der Magenkarzinom-Patientengruppe die Therapieregime FOLFOX sowie XELOX von der ZVT umfasst (1, 2). Des Weiteren werden für die EAC-Patientengruppe laut Niederschrift und Änderung der ZVT u.a. „5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX)“ und „Capecitabin + Oxaliplatin“ genannt und im Rahmen der ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ „als geeignete Komparatoren erachtet“ (1, 2). Im Einklang mit der Magenkarzinom-Patientengruppe umfasst „Capecitabin + Oxaliplatin“ auch XELOX. Dieses wird zudem durch die vergleichbare Behandlung in beiden Patientengruppen ([weitestgehend] identische Leitlinienempfehlungen und vergleichbare Ergebnisse für die Behandlung) untermauert (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Darüber hinaus legte der Prüfarzt in der Studie CA209-649 vor Randomisierung das jeweilige Chemotherapieregime FOLFOX oder XELOX fest. Die Therapie erfolgte somit nach Maßgabe des Arztes. Zudem bilden FOLFOX und XELOX die Therapie nach Maßgabe des Arztes in der EAC-Patientengruppe aufgrund der therapeutischen Gleichwertigkeit der fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapieregime und wegen ihres breiten Einsatzes im Versorgungsalltag sehr gut ab (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Daher und weil laut G-BA in der EAC-Patientengruppe der Zusatznutzen gegenüber einer der vom G-BA genannten Therapieoptionen der ZVT im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen kann, wird der Zusatznutzen vs. die ZVT über die Studienkomparatoren FOLFOX/ XELOX abgeleitet. Somit sind die Studienkomparatoren FOLFOX/ XELOX für beide Patientengruppen als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen und stellen eine adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten ZVT für beide Patientengruppen gleichermaßen dar (siehe Modul 3, Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2).

Darüber hinaus erachtet BMS die gemeinsame Betrachtung der beiden Patientengruppen aus folgenden Gründen als sachgerecht: Die Behandlung in beiden Patientengruppen ist vergleichbar (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Auch in der Studie CA209-649 traten in den beiden Teilpopulationen gleichgerichtete Effekte mit sehr gut vergleichbaren Effektstärken auf (Tabelle 4-104). Zudem zeigte sich kein Beleg für Effektmodifikation durch die Lokalisation des Primärtumors (Tabelle 4-74). Die getrennte Darstellung nach Lokalisation des

Primärtumors bietet daher keine Mehrinformation, sondern schwächt unnötig die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz. Daher leitet BMS den Zusatznutzen basierend auf der gesamten Studienpopulation mit PD-L1-Tumorexpression ($CPS \geq 5$) (nachfolgend PD-L1-positiv-Population) der Studie CA209-649 ab; die beiden Teilpopulationen davon, die Teilpopulation mit Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) (nachfolgend Magenkarzinom-Teilpopulation) und die EAC-Teilpopulation, werden ergänzend dargestellt.

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.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen RCT zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung mittels eines direkten Vergleichs mit der ZVT geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-3.

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag (3).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (8) erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression ($CPS \geq 5$), die eine Erstlinienbehandlung beginnen.

Basierend auf der Aufteilung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet durch den G-BA anhand der Tumorlokalisation in Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Magenkarzinom-Patientengruppe) und Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus (EAC-Patientengruppe) sollen in den Studien idealerweise auch Angaben zu diesen beiden Patientengruppen vorhanden sein.

Intervention

Gemäß Zulassung von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (8) wurden Studien eingeschlossen, die als Intervention entweder 360 mg Nivolumab intravenös über 30 Minuten in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie alle 3 Wochen oder 240 mg Nivolumab intravenös in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie alle 2 Wochen untersuchen.

Vergleichstherapie

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur ZVT (1) wurden als Einschlusskriterium für Studien folgende Vergleichstherapien (Komparatoren in der Studie) für einen direkten Vergleich definiert:

EAC-Patientengruppe:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Mindestens eine der vom G-BA aufgelisteten fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapien. Der G-BA erachtet die aufgelisteten Therapieoptionen im Rahmen der ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ „als geeignete Komparatoren“. „Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen“ (1) (Details siehe Abschnitt 4.2.1).

Magenkarzinom-Patientengruppe:

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folsäure
oder
- Cisplatin in Kombination mit Capecitabin
oder
- Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folsäure
oder
- Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin
oder
- 5-Fluorouracil +/- Folsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)

Für die Vergleichstherapie in der Magenkarzinom-Patientengruppe wurde die deutsche Zulassung berücksichtigt. Für die EAC-Patientengruppe ist dieser Punkt aufgrund der

Diskrepanz zwischen den zugelassenen und in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffen (1) irrelevant.

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

Endpunkte

Das Einschlusskriterium bezüglich Endpunkte wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2) in den folgenden Kategorien gegeben war:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studientypen

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

Studiendauer

Es wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen, da die Studiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet vom Auftreten der Überlebensereignisse abhängt.

Datenquellen

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

Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien (Details siehe Text)	
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) in Erstlinienbehandlung
Intervention	Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gemäß deutschem Zulassungsstatus

Einschlusskriterien (Details siehe Text)	
Vergleichstherapie	<p>EAC-Patientengruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie nach Maßgabe des Arztes <p>Mindestens eine der vom G-BA aufgelisteten fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapien</p> <p>Magenkarzinom-Patientengruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure oder ▪ Cisplatin in Kombination mit Capecitabin oder ▪ Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil +/- Folinsäure oder ▪ Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin oder ▪ 5-Fluorouracil +/- Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten)
Endpunkte	<p>Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ Lebensqualität ▪ Verträglichkeit
Studientypen	Randomisierte, kontrollierte Studien
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder Studienbericht verfügbar

Einschlusskriterien (Details siehe Text)

CPS = Combined Positive Score; EAC = Adenokarzinome des Ösophagus; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1

Die Ausschlusskriterien waren als Gegenteil des jeweiligen Einschlusskriteriums definiert. Alle Studien, die mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden begründet unter Nennung des Ausschlusskriteriums (A1, Patientenpopulation nicht erfüllt; A2, Intervention nicht erfüllt; A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt; A4, Endpunkte nicht erfüllt; A5, Studientypen nicht erfüllt oder A6, Datenquelle nicht erfüllt) ausgeschlossen.

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 Suche wurde am 28.09.2021 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

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

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

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

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](http://www.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, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/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.

Die Suche wurde entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken am 01.10.2021 durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>)
- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Im Rahmen dieser Suche wurden für die drei erstgenannten Datenbanken abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Für die beiden letztgenannten Datenbanken wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die detaillierten Suchstrategien für [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register sind Anhang 4-B zu entnehmen.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

Die Website 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 Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. 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 Website 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 Website immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

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 Website des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die ergänzende Suche zu Studienmethodik und –ergebnissen wurden die mittels der in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Methodik identifizierten Studien über die Suchleiste der Homepage des G-BA gesucht. Hierfür wurde sowohl nach dem offiziellen Titel der Studie als auch nach Synonymen (NCT-Nummer, etc.) gesucht.

Die so identifizierten Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurden auf relevante Zusatzinformationen überprüft. Hierbei wurden Treffer, die im Modul 4 nur in den Anhängen 4-C oder 4-D enthalten waren, nicht betrachtet, da dort keine Zusatzinformationen zu den Studien berichtet werden. Relevante Treffer wurden unter 4.3.1.1.4 dokumentiert.

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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 wurden in einem ersten Schritt Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (EndNote X7) identifiziert (nur Abschnitt 4.2.3.2) und in einem weiteren Schritt manuell nachselektiert und entfernt.

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und

zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß oben stehender Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der jeweilige klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR), im Verfahren nach §35a SGB V veröffentlichte Ergebnisse bzw. Publikation der eingeschlossenen Studien herangezogen.

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

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung von Patienten bzw. Behandlern,
- ergebnisgesteuerter Berichterstattung,
- sonstigen Aspekten

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

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

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des Intention to treat-(ITT-)Prinzips,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung,
- sonstige Aspekte.

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

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen (3):

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

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (3).

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Für Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus sind verschiedene prognostische Faktoren bekannt. Durch diese können die Ergebnisse interventioneller Studien beeinflusst werden (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Neben diesen prognostisch relevanten Faktoren spielen ggf. weitere Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften eine Rolle, von denen allgemein bekannt ist oder vermutet wird, dass sie das Ergebnis einer Therapie beeinflussen könnten. Ob diese Faktoren tatsächlich eine Auswirkung auf die untersuchten Endpunkte haben, kann in Subgruppenanalysen genauer untersucht werden. Details dazu sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Folgende Patientencharakteristika, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in der relevanten Studie beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status
- Chemotherapieregime
- Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose
- Krankheitsstadium bei Erstdiagnose
- Krankheitsstatus
- Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs
- Vorangegangene Radiotherapie
- Laurén-Klassifikation
- Vorhandensein von Siegelringzellen
- Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen-(TNM-)Metastasen-Status
- Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion
- Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation
- Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung
- Peritonealmetastasen
- Lebermetastasen
- Infektion mit *Helicobacter pylori*
- HER2-Status bei Aufnahme in die Studie
- Albuminwert bei Studienbeginn
- Mikrosatelliten-Status

- PD-L1 CPS-Status

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab + FOLFOX/XELOX gegenüber der ZVT gemäß § 3 Abs. 2 und 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen:

- **Mortalität**

- Gesamtüberleben (OS)

- **Morbidität**

- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

- **Lebensqualität**

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga)

- Gesamtscore des FACT-Ga aus Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) und FACT-Gastric Cancer Subscale (GaCS)

- FACT-G

- Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being, PWB)
- Soziales Wohlbefinden (Social Well-Being, SWB)
- Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being, EWB)
- Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB)

- FACT-GaCS

- Kurzform des FACT-G: 7-Item-Version des FACT-G (FACT-G7)

- **Verträglichkeit**

- Jegliches UE
- UE Grad ≥ 3
- SUE
- Therapieabbruch wegen UE

Zusätzlich werden im Dossier Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse (AESI) und zu UE auf Systemorganklasse (System Organ Class, SOC)/Preferred Term-(PT-)Ebene sowie als Zusatzanalysen Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (Progression Free Survival, PFS) und zum Ansprechen dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie und insbesondere bei soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium, bei denen die Patienten unbehandelt häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben, unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel (9, 10).

Operationalisierung/Validität

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

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

Morbidität

Gesundheitszustand – EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz

Ebenso wie die Veränderung tumorbedingter Symptome ist der Gesundheitszustand (aktuelles Befinden) ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Morbidität beschreibt.

Operationalisierung/Validität

Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, generischer Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einem Summen-Score dieser Dimensionen (EQ-5D-Index-Wert; utility score) beschreibt. Diese fünf Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Zusätzlich enthält der EQ-5D eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands.

Der EQ-5D gilt als ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und des aktuellen Gesundheitszustands; der Einsatz dieses generischen Instruments ist in Verbindung mit einem spezifischem Instrument wie dem FACT-Ga prinzipiell wünschenswert (11). Das Instrument EQ-5D ist in zahlreichen Studien mit Krebspatienten eingesetzt worden (12), und es wird als geeignet zum Einsatz bei Patienten mit Krebserkrankungen angesehen (13). Der EQ-5D wurde für die deutsche Bevölkerung validiert (14).

Der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS wurde vom G-BA u.a. bei der frühen Nutzenbewertung von Ramucirumab bei Patienten mit fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs herangezogen (15).

Bei der EQ-5D-VAS 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.

Daten für die EQ-5D-VAS wurden während der Therapie und des gesamten Follow-up-Zeitraums (Nachbeobachtungstermine und Überlebensvisiten) (gesamter Beobachtungszeitraum) in der Studie CA209-649 erhoben.

Die EQ-5D-VAS wurde mit den unten beschriebenen Methoden für metrische Endpunkte analysiert. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitätsanalysen bezüglich der Studie CA209-649 finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-Ga

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegelt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-649 anhand folgender Subskalen und Summenscores des Instruments FACT-Ga beurteilt: Körperliches Wohlbefinden (PWB), soziales Wohlbefinden (SWB), emotionales Wohlbefinden, (EWB), funktionales Wohlbefinden (FWB), krankheitsspezifische Symptome und Beeinträchtigungen sowie dem Summenscore der vier Wohlbefinden-Subskalen, dem Summenscore der krankheitsspezifischen Symptome und Beeinträchtigungen und dem Gesamtscore aus diesen zwei Summenscores.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die Lebensqualitätsitems des FACT-Ga. Beim FACT-Ga einschließlich seiner Komponenten handelt es sich um ein validiertes Instrument (16, 17).

Der FACT-Ga setzt sich zusammen aus dem generischen Fragebogen FACT-G und der Krebsart-spezifischen Subskala Gastric Cancer Subscale (FACT-GaCS). Der FACT-G umfasst 27 Items und besteht aus den vier Subskalen zum körperlichen (PWB, 7 Items), sozialen (SWB, 7 Items), emotionalen (EWB, 6 Items) und funktionalen (FWB, 7 Items) Wohlbefinden. Sieben dieser 27 Items bilden den FACT-G7, die Kurzform des FACT-G. Die FACT-GaCS besteht aus 19 Items zu krankheitsspezifischen Symptomen und Beeinträchtigungen wie Schmerzen, Reflux, Dysphagie, Schwierigkeiten beim Essen, Müdigkeit, Schwäche, Behinderung und Schwierigkeit zu planen.

Jedes Item des FACT-Ga wird von den Patienten auf einer 5-Punkte-Skala von 0 (gar nicht) bis 4 (sehr) bewertet. Der Summenscore des FACT-G ergibt sich durch Addition der Scores der vier Subskalen. Der Score der FACT-GaCS ergibt sich durch Addition der Scores ihrer 19 Items. Der Gesamtscore des FACT-Ga wird durch Addition des Summenscores des FACT-G und des Scores der FACT-GaCS berechnet. Der Score des FACT-G7 ergibt sich durch Addition der Scores seiner sieben Items. Höhere Werte bedeuten bessere Lebensqualität.

Der FACT-G (18-22) und der FACT-G7 (17, 20, 23) wurden anhand einer gemischten Population von Krebspatienten entwickelt und validiert und können bei jeglicher onkologischen Erkrankung angewendet werden. Der FACT-G7 zeigt eine belastbare Korrelation mit dem FACT-G Gesamtscore sowie den Domänen PWB und FWB (23).

Der FACT-Ga inklusive der FACT-GaCS sowie des FACT-G und seiner vier Subskalen wurde validiert (16). In der Publikation zur Validierung des FACT-Ga wurde bzgl. der Patienten nur „gastric Adenocarcinoma“ angegeben (16). Es ist unklar, ob dieses auch Patienten mit Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs umfasst. Jedoch zählen Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (International Classification of Diseases (ICD)-10-Code C16.0) laut ICD-10-Klassifikation zu den Magenkarzinomen (ICD-10-Code C16) (24). Darüber hinaus wurde in der Publikation zur Entwicklung des FACT-Ga explizit angegeben, dass auch GEJC-Patienten beteiligt waren (25). Zudem werden sowohl in der S3-Leitlinie zum Magenkarzinom als auch vom G-BA bei der ZVT-Festsetzung Adenokarzinome des Magens gemeinsam mit bzw. einschließlich Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs betrachtet (2, 6). Daher kann die FACT-GaCS und der FACT-Ga Gesamtscore auch für Patienten mit Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs als validiert angesehen werden bzw. die Ergebnisse können auch auf diese Patienten übertragen werden.

Das Gleiche gilt auch für Patienten mit EAC. Erstens ist die gemeinsame Betrachtung der Krebserkrankungen Magenkarzinome (inkl. GEJC) und EAC bzgl. ihrer Behandlung sachgerecht (Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Zweitens treten EAC fast ausschließlich im unteren Teil des Ösophagus am Übergang zum Magen auf (26). Aufgrund ihrer Lokalisation führen EAC zu vergleichbaren Symptomen wie die benachbarten Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs und des Magens: Dysphagie, rezidivierendes Erbrechen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, frühes Sättigungsgefühl, Gewichtsverlust und gastrointestinale Blutung (4, 5). Drittens machen sich die Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) und EAC in vergleichbarem Umfang bemerkbar. Dieses spiegelt sich auch in der Studie CA209-649 wider: Sowohl die Ausgangswerte der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G, FACT-GaCS und FACT-Ga als auch ihr zeitlicher Verlauf gemäß MMRM waren für die Magenkarzinom- und die EAC-Teilpopulation, die nur 12 % der PD-L1-positiv-Population umfasst, vergleichbar (siehe Abbildung 13, Abbildung 14 sowie separater Anhang 4-G).

Zusammenfassend können die Ergebnisse der Krebsart-spezifischen Subskala FACT-GaCS auch auf Patienten mit Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs oder EAC übertragen werden. Die FACT-GaCS und damit der FACT-Ga insgesamt können neben den generischen FACT-G und FACT-G7 als validiert für die gesamte PD-L1-positiv-Population angesehen werden.

Der FACT-Ga ist entsprechend den anderen Krebsart-spezifische FACT-Fragebögen ein patientenrelevantes Erhebungsinstrument in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der G-BA hat sowohl den FACT-G selbst (27, 28) als auch Krebsart-spezifische FACT-Fragebögen, bestehend aus dem FACT-G und einer Krebsart-spezifischen Subskala (29, 30), als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität anerkannt. Der FACT-Ga und der FACT-G7 kamen in den bisherigen G-BA-Beschlüssen zur Nutzenbewertung nicht vor.

Daten für die FACT-GaCS sowie den FACT-G7 wurden während der Therapie und des gesamten Follow-up-Zeitraums (Nachbeobachtungstermine und Überlebensvisiten) (gesamter Beobachtungszeitraum) in der Studie CA209-649 erhoben, während die Daten für den FACT-G ausschließlich während der Therapie erhoben wurden, um den Aufwand der Patienten bei der Beantwortung der Fragen zu minimieren.

Der FACT-Ga wurde mit den unten beschriebenen Methoden für metrische Endpunkte analysiert. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitätsanalysen und Zusatzanalysen bezüglich der Studie CA209-649 finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung

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 jeglichem UE, zu UE Grad ≥ 3 , zu SUE sowie zu Therapieabbruch wegen UE. In der Studie CA209-649 ist der Therapieabbruch als Therapieabbruch eines oder mehrerer Wirkstoffe eines Regimes mit mehreren Wirkstoffen definiert, selbst wenn der Patient weiter behandelt wurde oder im Follow-up war. Die Analysen

erfolgten auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis, um die unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Verträglichkeit in den Behandlungsarmen adäquat zu berücksichtigen. Nur für Therapieabbruch wegen UE auf SOC/PT-Ebene werden entsprechend der neuen Dossievorlage Inzidenzen dargestellt.

Bei den UE mit Grad ≥ 3 wurde jeweils die Zeit bis zum ersten aufgetretenen UE vom Grad 3, 4 oder 5 berücksichtigt.

Die Auswertung erfolgte ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, d.h. die Analysen der UE wurden um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde konservativ vorgegangen. In CA209-649 wurden nur solche Preferred Terms (PT) aus der Kategorie der primären Organklasse (SOC) „*NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)*“, die eindeutig einem Progress der Grunderkrankung der fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus zuzuordnen sind, von der Analyse ausgeschlossen (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0). Dies gilt in Abgrenzung zu Neoplasien insbesondere für die vom Prüfarzt als Metastasen dokumentierten Ereignisse, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studien die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit großer Sicherheit den fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht ganz eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Eine Übersicht findet sich in der Tabelle mit Beschreibung der Operationalisierung der UE (Tabelle 4-67).

Zu den UE wurden folgende Auswertungen vorgenommen:

- UE-Hauptkategorien: jegliches UE, UE Grad ≥ 3 , SUE sowie Therapieabbruch wegen UE
- UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI): spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE) sowie weitere UE von besonderem Interesse (Other Events of Special Interest, OESI)
- UE auf SOC/PT-Ebene

UE-Hauptkategorien

Dargestellt werden Ergebnisse zu jeglichem UE, zu UE Grad ≥ 3 , zu SUE sowie zu Therapieabbruch wegen UE. Die Analysen erfolgten auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis.

UE von besonderem Interesse (AESI): imUE, spezifische UE (select UE) sowie weitere UE von besonderem Interesse (OESI)

Immunonkologika können aufgrund ihres Wirkmechanismus (Aktivierung des Immunsystems) spezifische imUE hervorrufen. Diese UE gelten als spezifisch für Nivolumab und sind somit hoch verzerrt zu Ungunsten von Nivolumab + FOLFOX/XELOX. Das mögliche Auftreten von

imUE wurde in den Studien besonders monitoriert; spezifische Richtlinien für den Umgang mit imUE waren Bestandteil der Studienprotokolle und sind Bestandteil der Fachinformation.

Die Identifizierung der UE von spezifischem klinischem Interesse erfolgte anhand von vier Leitprinzipien:

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

Basierend auf diesen Prinzipien und auf Erfahrungen aus Studien mit Nivolumab wurden folgende UE-Kategorien als imUE definiert: Pneumonitis, Diarrhoe/Colitis, Hepatitis, Nephritis und Nierenfunktionsstörung, Hautausschlag, Hypersensitivität, endokrine imUE mit den Subkategorien Niereninsuffizienz, Hypophysitis, Hypothyreose/Schilddrüsenentzündung (einzeln und gemeinsam betrachtet), Schilddrüsenüberfunktion, Diabetes mellitus. Dabei wurden, mit Ausnahme der endokrinen imUE, nur Patienten berücksichtigt, die aufgrund eines imUE eine immunmodulatorische Therapie erhielten.

Des Weiteren wurden folgende UE-Kategorien als spezifische UE (select UE) definiert: endokrine UE, gastrointestinale UE, hepatische UE, pulmonale UE, UE der Nieren, UE der Haut, Hypersensitivität/Infusionsreaktionen.

Darüber hinaus wurden folgende UE-Kategorien als weitere UE von besonderem Interesse (OESI) definiert: Demyelinisierung, Enzephalitis, Graft-versus-Host-Erkrankung, Guillain-Barré-Syndrom, myasthenisches Syndrom, Pankreatitis, Uveitis, Myokarditis, Myositis/Rhabdomyolyse.

Die zu jedem imUE, spezifischen UE (select UE) und weiteren UE von besonderem Interesse (OESI) zugehörigen MedDRA Preferred Terms sind im separaten Anhang 4-G aufgelistet.

Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse zu imUE, zu spezifischen UE sowie zu OESI erfolgt zu jeglichem UE, zu UE Grad ≥ 3 sowie zu SUE jeweils auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis. Die Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

UE auf SOC/PT-Ebene (System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT))

Auf SOC/PT-Ebene werden für jegliche UE, für UE Grad ≥ 3 sowie für SUE die Ergebnisse der Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis aller erfassten UE (inkl. Progress) gemäß den

Anforderungen der Dossievorlage im separaten Anhang 4-G dargestellt. Für Therapieabbruch wegen UE werden Inzidenzen auf SOC/PT-Ebene im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Validität

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

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Es wurden Standardverfahren und -software verwendet.

Stratifizierung

In der Studie CA209-649 wurde die PD-L1-positiv-Population stratifiziert ausgewertet. Hierzu wurden die Randomisierungs-Strata herangezogen: PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX). Die beiden Teilpopulationen – Magenkarzinom-Teilpopulation bzw. EAC-Teilpopulation – wurden unstratifiziert ausgewertet.

Time-to-event-Endpunkte

Mortalität sowie Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses

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

Bei den unerwünschten Ereignissen wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach Ende der Behandlung herangezogen. Die Verwendung von zeitadjustierten Analysen war aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten in den Therapiearmen (Abschnitt 4.3.1.2.1) notwendig. Die Beobachtungszeit (Behandlungsdauer plus Nachbeobachtungszeit von 100 Tagen) war in den jeweiligen Verum-Armen länger als in den jeweiligen Komparator-Armen. Die Behandlungsdauer und damit verbunden auch die Beobachtungszeit für UE waren größtenteils durch den Abbruch der Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression bedingt. Somit würde das wirksamere Medikament ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungszeiten für UE benachteiligt werden.

Für die UE-Hauptkategorien (jegliche UE, UE Grad ≥ 3 , SUE und Therapieabbruch wegen UE) wurden zusätzlich zur tabellarischen Darstellung Kaplan-Meier-Kurven präsentiert. Bei den Einzel-UE auf SOC/PT-Ebene sowie den UE von besonderem Interesse (AESI) wurde aufgrund der deutlich kleineren Anzahl an Ereignissen und der daraus folgenden schwierigen Interpretierbarkeit ausschließlich eine tabellarische Darstellung gewählt. Die Kaplan-Meier-Kurven sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Kontinuierliche (metrische) Endpunkte

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Ga)

Für die EQ-5D-VAS und den FACT-Ga (außer FACT-G7) liegen validierte Responsekriterien im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference (MID) vor (siehe Tabelle 4-4). Für diese Endpunkte wurde die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die MID als Hauptanalyse durchgeführt, da sie eine Messinstrument-spezifische Bewertung der klinischen Relevanz ermöglicht. Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist hier die relevante Analyse, um die langfristigen Effekte der Therapie auf die Morbidität und Lebensqualität abschätzen zu können.

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um das Responsekriterium werden die mediane Zeit bis zum Ereignis über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet sowie das Hazard Ratio inklusive 95 %-KI mittels Cox-Modell mit dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate.

Die dauerhafte Verschlechterung ist definiert als Verschlechterung um mindestens das Responsekriterium ausgehend vom Ausgangswert und ohne anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb des Responsekriteriums. Patienten, für die nach der ersten Verschlechterung keine Daten mehr vorlagen, wurden konservativ als dauerhaft verschlechtert gewertet und nicht zensiert. Konkret bedeutet das Vorliegen einer dauerhaften Verschlechterung somit, dass nach der ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle in allen weiteren Folgeerhebungen weiterhin eine klinisch relevante Verschlechterung vorhanden ist oder in allen weiteren Folgeerhebungen keine Daten mehr vorliegen. Die Patienten ohne dauerhafte Verschlechterung werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Bei Versterben ohne vorherige dauerhafte Verschlechterung werden die Patienten zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert.

Bei den für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführten Responderanalysen lag der Anteil der Patienten, die aufgrund einer in 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Erhebungen anhaltender Verschlechterung ein Ereignis hatten, je nach Skala für beide Behandlungsarme zusammen in der PD-L1-positiv-Population zwischen 29,6 % und 59,4 %, in der Magenkarzinom-Teilpopulation zwischen 30,6 % und 58,7 % sowie in der EAC-Teilpopulation zwischen 14,3 % und 65,5 % (Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Ga); siehe separater Anhang 4-G). Der Anteil an Patienten, die aufgrund fehlender Rückläufe eine Verschlechterung an nur einem Zeitpunkt mit anschließenden fehlenden Erhebungen erfuhren, lag in der PD-L1-positiv-Population nur zwischen 5,7 % und 16,4 %, in der Magenkarzinom-Teilpopulation nur zwischen 4,8 % und 16,2 % sowie in der

EAC-Teilpopulation nur zwischen 5,3 % und 21,1 % (Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Ga); siehe separater Anhang 4-G). Die Analyse der dauerhaften Verschlechterung ist somit geeignet für die Nutzenbewertung.

Für den EQ-5D-VAS und FACT-Ga (außer dem FACT-G7) liegen jeweils validierte Responsekriterien im Sinne von unteren und oberen Grenzwerten einer individuellen MID vor (siehe Tabelle 4-4). Beide Grenzwerte waren von BMS präspezifiziert worden, wobei der obere Grenzwert als primäre Analyse definiert gewesen war. Daher wurden die oberen Grenzwerte für die Hauptanalyse und die unteren Grenzwerte für die Sensitivitätsanalyse verwendet. Analysen mit dem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite finden sich im separaten Anhang 4-G.

Tabelle 4-4: Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität – Responsekriterien und Analysen

Instrument (Skalenspannweite, SSW)	Responsekriterium		
	Hauptanalyse (präspezifizierte MID ¹)	Sensitivitäts- analyse (präspezifizierte MID ¹)	Analyse mit 15 % der SSW
Gesundheitszustand			
EQ-5D-VAS (0-100)	7 (12)	10 (12)	15
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
FACT-Ga Gesamtscore (0-184) aus FACT-G (0-108) und -GaCS (0-76)	15,1 (16)	10,4 (16)	27,6
FACT-G Summenscore (0-108)	7,8 (16)	5,2 (16)	16,2
Subskala körperliches Wohlbefinden, PWB (0-28)	3 (31)	2 (31)	4,2
Subskala soziales Wohlbefinden, SWB (0-28)	3 (32)	2 (32)	4,2
Subskala emotionales Wohlbefinden, EWB (0-24)	3 (31)	2 (31)	3,6
Subskala funktionales Wohlbefinden, FWB (0-28)	3 (31)	2 (31)	4,2
FACT-GaCS (0-76)	8,2 (16)	5,9 (16)	11,4
FACT-G7 (0-28)	entfällt	entfällt	4,2
EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visueller Analogskalenwert; EWB = emotionales Wohlbefinden; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-G7 = Functional Assessment of Cancer Therapy-General, 7 Items; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; MID = Minimal Important Difference; PWB = körperliches Wohlbefinden; SSW = Skalenspannweite; SWB = soziales Wohlbefinden			
(1) Für den FACT-G7 wurde keine validierte MID identifiziert. Hinter der MID ist die Quelle angegeben.			

Zudem wurden für die Hauptanalysen Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses mit zugehörigen 95 %-KI mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Kaplan-Meier-Kurven sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Bezüglich der Studie CA209-649 finden sich weitere Erläuterungen zur Methodik der Sensitivitätsanalysen in Abschnitt 4.2.5.4 und zu Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.2.5.5.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ 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 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 verwendet⁶ werden.

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.

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.

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.

Es liegt nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet vor (RCT CA209-649). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Alle unten beschriebenen Sensitivitäts- und Zusatzanalysen werden für alle drei Populationen (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation) dargestellt.

Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieser Sensitivitäts- und Zusatzanalysen nicht dargestellt.

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

Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Das Gesamtüberleben (OS) ist wie beschrieben einer der wichtigsten Endpunkte in onkologischen Studien (insbesondere in fortgeschrittenen Stadien), jedoch birgt dieser aufgrund des Einflusses von Cross-over und von Folgetherapien immer auch ein Verzerrungspotential. Aus diesem Grund ist Progressionsfreies Überleben (PFS) ein weiterer relevanter und wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien. Die European Medical Agency (EMA) benennt als relevante Endpunkte in onkologischen Studien neben Heilung und Überleben das progressionsfreie bzw. krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS). Dabei bezeichnet die EMA PFS als patientenrelevanten Endpunkt: „Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient.“ (9, 10).

PFS wird von BMS als relevante zusätzliche Analyse zum Gesamtüberleben (OS) angesehen. BMS nimmt allerdings zur Kenntnis, dass wegen der Erhebung von Progression mittels bildgebender Verfahren (siehe Operationalisierung unten) innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen bestehen (33).

Für PFS werden alle Beurteilungen des Tumorstatus, einschließlich derjenigen nach der Folgetherapie der Patienten, herangezogen. PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression, die mittels verblindeten, unabhängigen zentralen Reviews (Blinded Independent Central Review, BICR) nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 bestimmt wird, oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am Tag ihres Todes einen Progress hatten. Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Patienten, die keine Beurteilung des Tumorstatus während der Studie aufweisen und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt ihrer Randomisierung zensiert.

PFS wird analog zur Hauptanalyse für das Gesamtüberleben (OS) analysiert und dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten der jeweiligen Population nach dem ITT-Prinzip ein.

Zusatzanalyse 2: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), inkl. Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)

ORR wird von der EMA als überzeugendes Maß für die gegen den Tumor gerichtete Aktivität der medikamentösen Behandlung angesehen, da für die meisten Tumoren eine spontane Regression, die wenigstens die Kriterien eines partiellen Ansprechens erfüllt, ein seltenes Phänomen darstellt (9). In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wird ORR von BMS als wichtige Zusatzanalyse angesehen. Neben der Analyse von ORR allein werden zusätzlich auch die Häufigkeiten in den Kategorien des besten Ansprechens (Best Overall Response, BOR) und die Dauer des Ansprechens (DOR) dargestellt.

ORR ist definiert als die Anzahl von Patienten mit bestem Ansprechen (BOR) in Form von bestätigtem komplettem Ansprechen (Complete Response, CR) oder bestätigtem partiellem Ansprechen (Partial Response, PR) geteilt durch die Gesamtzahl der Patienten, jeweils pro Studienarm. BOR ist definiert als das beste Ausmaß des Ansprechens, welches im Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der nach RECIST v1.1 mittels BICR objektiv dokumentierten Progression (auch wenn die Studienmedikation nach dem Progress weiter verabreicht wird) oder dem Beginn einer Folgetherapie gegen den Krebs berichtet wird, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten ohne dokumentierte Progression oder Folgetherapie werden alle verfügbaren Angaben zum Ansprechen zur Bestimmung des BOR herangezogen. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten der jeweiligen Population nach dem ITT-Prinzip ein.

Die Dauer des Ansprechens (DOR) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum des ersten bestätigten Ansprechens (CR oder PR) und dem Datum der ersten dokumentierten Progression, die mittels BICR nach RECIST v1.1 bestimmt wird, oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Patienten, die eine Folgetherapie beginnen und keinen vorher dokumentierten Progress hatten, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung ihres Tumorstatus vor Beginn der Folgetherapie zensiert. Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am Tag ihres Todes einen Progress hatten. Für Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, wurde die Dauer des Ansprechens (DOR) zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Die Analyse bezieht alle Patienten der jeweiligen Population mit einem bestätigten Ansprechen (CR oder PR) ein.

Sensitivitäts- und Zusatzanalysen für die Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität

Für die Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga (außer FACT-G7) wurden als Sensitivitätsanalysen zum einen andere Responsekriterien als in der Hauptanalyse verwendet (Tabelle 4-4, Abschnitt 4.2.5.2).

Zum anderen wurde zudem für diese Endpunkte eine Sensitivitätsanalyse bzw. für den FACT-G7 eine Zusatzanalyse mit dem MMRM zur Analyse der Änderung zu Studienbeginn durchgeführt. In dieser Analyse zum Gruppenunterschied wurden Differenzen der zugehörigen Schätzer (least square means) mit dem Wert zu Studienbeginn und bei der PD-L1-positiv-Population den Randomisierungs-Strata als Kovariate, Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte und Erhebungszeitpunkte als wiederholte Messungen ermittelt. Zudem wurden standardisierte mittlere Differenzen (Standardized Mean Difference, SMD) als Hedges' g inklusive zugehöriger 95 %-KI und p-Werte berechnet. Hedges' g wurde wie folgt berechnet: (Mittlere Änderung unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX minus mittlere Änderung unter Komparator) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (Standard Deviation, SD), alles mit dem Korrekturfaktor $1 - [3/(4*(N_{\text{Verum}}+N_{\text{Komparator}}-2)-1)]$ multipliziert. Nur die Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsgruppen ohne die Nachbeobachtungszeitpunkte werden berücksichtigt. Um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen, wurde je nach Effektrichtung eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das

95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet. Dies sollte gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden konnte (3). Die Ergebnisse wurden zusätzlich grafisch im zeitlichen Verlauf dargestellt für den EQ-5D-VAS, FACT-Ga, FACT-G, FACT-GaCS und FACT-G7.

Zum GP5-Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ der Subskala körperliches Wohlbefinden (PWB) des FACT-G-Fragebogens wurden als Zusatzanalysen die Antworten grafisch im zeitlichen Verlauf dargestellt und die Analyse mit dem oben beschriebenen MMRM (inkl. grafischer Darstellung) mit den direkten Antworten („Item Response“) durchgeführt.

Ergänzende Beschreibung des Sicherheitsprofils – Zusatzanalyse

Zusatzanalyse: Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

Die Dauer des Ansprechens für Patienten, die die Therapie aufgrund von UE abbrechen mussten, wurde zusätzlich analysiert. Die Analyse stellt neben der Dauer des Ansprechens die Zeit bis zum ersten Ansprechen, die Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation, sowie die Überlebenszeit seit dem Datum der Randomisierung grafisch dar. Das BICR-bestätigte Ansprechen (CR oder PR) wurde herangezogen.

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.

Alle unten beschriebenen Subgruppenanalysen werden für alle drei Populationen (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation) der Studie CA209-649 dargestellt.

Die Trennpunkte der Subgruppenanalysen sind in nachfolgender Tabelle 4-5 dargestellt. Die durchgeführten Subgruppenanalysen inklusive der Übersicht zu gemäß Studienprotokoll (inkl. Statistischem Analyseplan (SAP)) geplanten bzw. für das vorliegende Dossier definierten Subgruppenanalysen für die Studie CA209-649 sind Tabelle 4-72 zusammengestellt. Das für die Verträglichkeitsendpunkte gemäß Studienprotokoll definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65 – < 75 vs. ≥ 75 – < 85 vs. ≥ 85 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) ist statistisch nicht sinnvoll, weil Patienten doppelt gezählt werden. Zudem sind in der Subgruppe ≥ 85 Jahre in der gesamten Studienpopulation weniger als 10 Patienten, so dass der Trennpunkt 85 Jahre für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe irrelevant ist. Dieses Subgruppenmerkmal ist somit durch die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I und II abgedeckt.

Tabelle 4-5: Trennpunkte der Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal (CA209-649)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Region	Asien Nordamerika ⁽¹⁾ Rest der Welt
ECOG Performance Status	0 1 nicht berichtet
Chemotherapie regime	XELOX FOLFOX
Altersgruppe I	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Altersgruppe II	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre ≥ 75 Jahre

Subgruppenmerkmal (CA209-649)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Geschlecht	männlich weiblich
Ethnie	asiatisch weiß andere
Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose ⁽²⁾	Magen gastroösophagealer Übergang Ösophagus
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Stadium I-II Stadium III Stadium IV nicht berichtet
Krankheitsstatus	lokal rezidiert/ fortgeschritten metastasiert
Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs	ja nein
Vorangegangene Radiotherapie	ja nein
Laurén-Klassifikation	intestinaler Typ diffuser Typ gemischter Typ unbekannt
Vorhandensein von Siegelringzellen	ja nein
TNM-Metastasen-Status	M0 M1 unbekannt/Mx nicht berichtet
Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion	ja nein nicht berichtet
Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation (Magen, gastroösophagealer Übergang und Ösophagus)	≤ 1 ≥ 2
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	< 6 Monate 6 Monate bis < 1 Jahr ≥ 1 Jahr
Peritonealmetastasen	ja nein nicht berichtet

Subgruppenmerkmal (CA209-649)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Lebermetastasen	ja nein nicht berichtet
Infektion mit Helicobacter pylori	ja nein unbekannt nicht berichtet
HER2-Status I	negativ positiv unbekannt nicht berichtet
HER2-Status II	negativ oder nicht-amplifiziert positiv oder amplifiziert unbekannt nicht berichtet
Albuminwert bei Studienbeginn	< LLN ≥ LLN nicht berichtet
Mikrosatelliten-Status	MSI-H MSS ungültig nicht berichtet
PD-L1 CPS-Status	≥ 10 < 10
<p>BICR = Blinded Independent Central Review; CPS = Combined Positive Score; EAC = Adenokarzinome des Ösophagus; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; LLN = Lower Limit of Normal; M0 = keine Fernmetastasen; M1 = Fernmetastasen; MSI-H = Mikrosatelliteninstabilität hoch; MSS = Mikrosatelliten stabil; Mx = Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen</p> <p>(1) Die Subgruppe Nordamerika (USA und Kanada) wird in der Ausgabe der Statistik-Software mit „US“ bezeichnet.</p> <p>(2) Das Subgruppenmerkmal Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose entfällt für die EAC-Teilpopulation, da bei allen Patienten dieser Teilpopulation die Lokalisation der Ösophagus ist.</p>	

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Die Trennpunkte der Subgruppenanalysen (außer HER2-Status II) waren gemäß Studienprotokoll (inkl. SAP) geplant und orientieren sich an üblichen Einteilungen im Anwendungsgebiet.

HER2-Status II

Die Subgruppenanalyse nach HER2-Status II war nicht gemäß Studienprotokoll a priori geplant, sondern wurde basierend auf dem EMA-Zulassungsprozess für das vorliegende Dossier durchgeführt. In Ergänzung zur geplanten Subgruppenanalyse nach HER2-Status I (HER2-Status bei Aufnahme in die Studie gemäß Datenerhebungsformular (Case Report Form, CRF) wurde der HER2-Amplifikations-Status nachträglich mittels Next-Generations-Sequenzierung analysiert (34). Bei der Analyse der Amplifikation via Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) wird ein Verhältnis der Anzahl der Kopien des HER2-Gens pro Tumorzelle zur Anzahl der Kopien des Chromosoms 17 von ≥ 2 als FISH-positiv betrachtet (35, 36). Dieses Verhältnis von ≥ 2 Kopien des HER2-Gens korrespondiert mit ≥ 4 Kopien des HER2-Gens in einem diploiden Genom wie in der herangezogenen Analyse. Daher wurde eine Anzahl von ≥ 4 Kopien als HER2-amplifiziert in der Analyse betrachtet.

Von den 955 randomisierten Patienten in der PD-L1-positiv-Population konnte die nachträgliche Analyse des HER2-Amplifikations-Status mittels Next-Generations-Sequenzierung bei 454 (47,5 %) der Patienten durchgeführt werden. Das Übereinstimmungsverhältnis insgesamt von HER2-Amplifikations-Status zum HER2-Status negativ oder positiv bei Aufnahme in die Studie gemäß CRF ist mit 97,3 % (250/257) hinreichend hoch und korrespondiert gut mit den Ergebnissen einer Validierungsstudie zur nachträglichen Bestimmung des HER2-Amplifikations-Status mittels Next-Generations-Sequenzierung bei Magenkarzinomen (inkl. GEJC) von 100 % bei 39 Patienten in der Validierungsstichprobe und 93,8 % in einer unabhängigen klinischen Stichprobe von 130 konsekutiven Patienten im Verlauf eines Jahres (37).

Von den 197 Patienten mit unbestimmtem HER2-Status (unbekannt oder nicht berichtet) und mit HER2-Amplifikations-Status wurden die 170 (86,3 %) Patienten mit dem Status nicht-amplifiziert der Subgruppe negativ und die 27 (13,7 %) Patienten mit dem Status amplifiziert der Subgruppe positiv zugeordnet.

Methodik und Darstellung der Subgruppenanalysen

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

Time-to-event-Analysen

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

Weitere Punkte

Auf die Durchführung von Subgruppenanalysen für die vier Subskalen des FACT-G (PWB, SWB, EWB, FWB) wurde aufgrund ihrer geringeren Relevanz im Vergleich zum FACT-G Summenscore verzichtet. Für den FACT-G7 wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, weil für die relevante Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung keine validierte MID identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Darüber hinaus wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Subgruppenanalysen wurden nur für die Merkmale durchgeführt, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Dabei wurden Subgruppenanalysen auch durchgeführt, wenn mindestens 2 Subgruppen mindestens 10 Patienten enthielten. In diesem Fall wurden die Subgruppen mit 10 oder weniger Patienten nicht für die Berechnung des Interaktions-p-Werts berücksichtigt. Die Subgruppen „unbekannt“ und „nicht berichtet“ haben keinen Informationsgehalt. Wenn nach dem Wegfall der Subgruppen mit 10 oder weniger Patienten nur eine Subgruppe mit Informationsgehalt übrigblieb, wurden keine Effektschätzer für die Subgruppen und kein Interaktions-p-Wert berechnet.
- Subgruppenanalysen wurden für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchgeführt, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Ergebnisse zu UE nach SOC/PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtanalyse statistisch signifikant war. Zu gemäß Studienprotokoll definierten Ereignissen (UE von besonderem Interesse) sowie den UE-Hauptkategorien (jegliches UE, UE Grad ≥ 3 , SUE und Therapieabbruch wegen UE) wurden Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtanalyse dargestellt.
- Die Interaktions-p-Werte der jeweiligen Tests der Subgruppenanalysen wurden tabellarisch je Endpunkt und Subgruppe dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ (Beleg für eine Effektmodifikation) (3) wurden in Form von Tabellen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtanalyse und einer zusätzlichen Spalte mit den Interaktions-p-Werten des jeweiligen Tests dargestellt. Alle Subgruppenanalysen inkl. derjenigen ohne Beleg für eine Effektmodifikation sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Für die Bewertung möglicher Effektmodifikatoren wurde gemäß IQWiG-Methodik ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation durch ein Merkmal angenommen (3).

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse sind die generellen Limitationen der Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Es ist schwierig, alleinig aus signifikanten Interaktionstests bei Subgruppenergebnissen Aussagen über den Zusatznutzen abzuleiten. Durch geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppen sinkt die Power der Signifikanztests. Neben dem Interaktionstest sollte somit immer auch die medizinische oder (patho-)physiologische Plausibilität der Subgruppenergebnisse geprüft und in der Bewertung berücksichtigt werden. Beim Fehlen einer medizinischen oder (patho-)physiologischen Rationale für eine Effektmodifikation ist daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen und eine getrennte Betrachtung einzelner Subgruppen nicht sachgerecht.

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. 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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 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 ist¹².

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).

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.

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, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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.*
- *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.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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.

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 4-6: 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
CA209-649	ja	ja	Laufend	Studiendauer: Mindestens 24 Monate Nachbeobachtung Screening: Keine maximale Dauer Behandlung: Grundsätzlich bis zum Krankheitsprogress, inakzeptabler Toxizität, einer maximalen Behandlungsdauer von 24 Monaten oder Widerruf der Einwilligungserklärung, je nachdem, was zuerst eintritt. Nachbeobachtung: Endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod Datenschnitte ⁽¹⁾ (Details siehe Tabelle 4-22): 1. Juli 2020 2. Februar 2021 3. Juli 2021	Arm A: Nivolumab + Ipilimumab Arm B: Nivolumab + FOLFOX/ XELOX Arm C: FOLFOX/ XELOX
(1) Die Zeitpunkte des Database Lock sind angegeben.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 der Tabelle haben den Stand vom 01.10.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

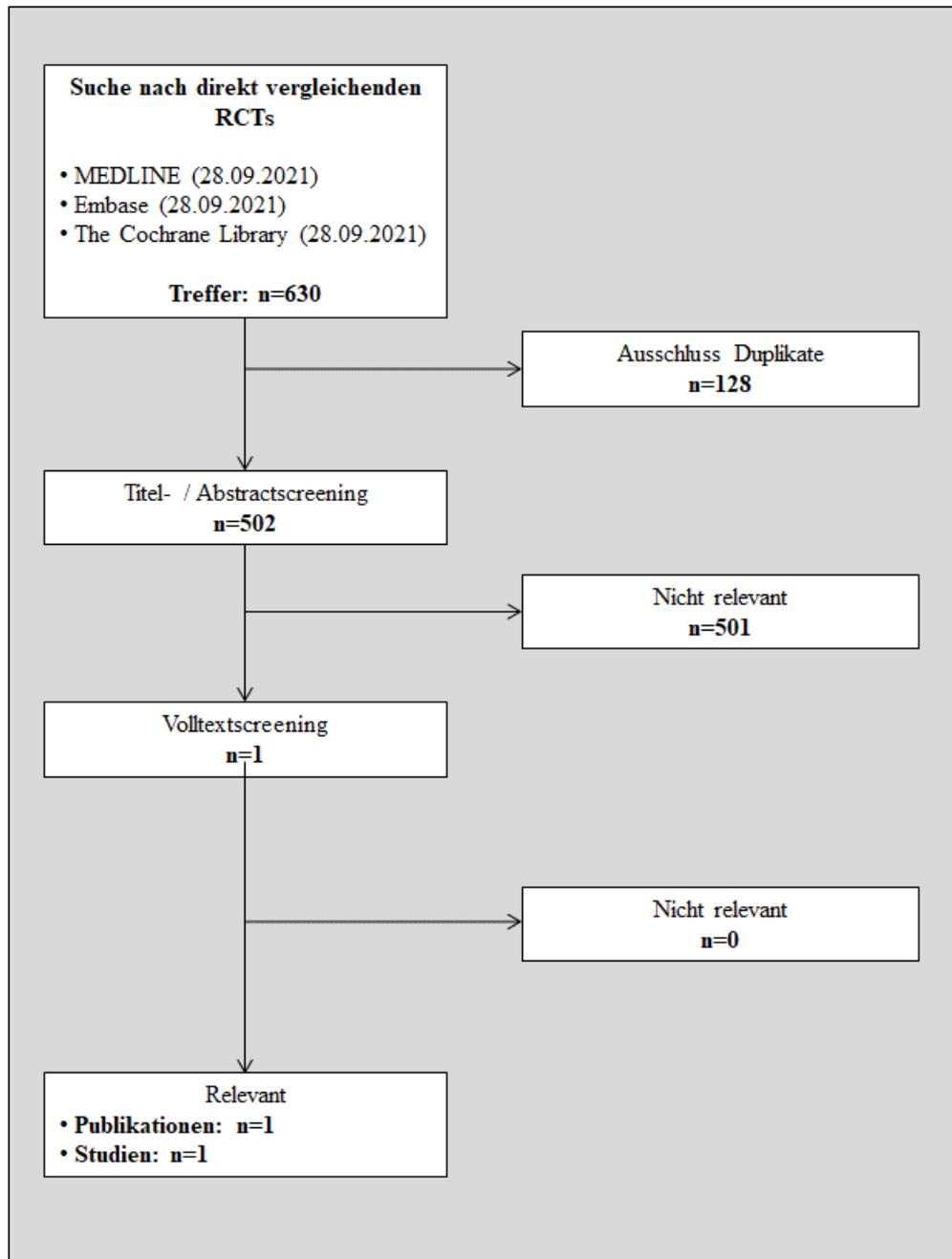


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anmerkung: In der bibliografischen Literaturrecherche gefundene Treffer von Registereinträgen werden nicht als relevante Treffer aufgeführt.

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 4-6) 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 4-8: 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)
CA209-649	Clinicaltrials.gov (38) EUCTR (39) ICTRP WHO (40-43)	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 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-8 haben den Stand vom 01.10.2021 (zuletzt durchgeführte Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B). Es konnte eine relevante Studie identifiziert werden, die insgesamt sechsmal in den drei Studienregistern gefunden wurde, wobei im Studienregister ICTRP auch der Eintrag des Studienregisters EU Clinical Trials Register enthalten war. Daraus ergibt sich eine Trefferzahl von fünf unterschiedlichen Studienregistereinträgen. Die ergänzende Suche im Suchportal der European Medicines Agency und im AMIce ergab keine relevanten Treffer.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website 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 4-6) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Website 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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
CA209-649	keine	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 01.10.2021.

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 4-10: 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])
CA209-649	ja	ja	nein	ja (44, 45)	ja (38-43)	ja (46)
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.</p>						

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.

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

Tabelle 4-11: 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
CA209-649	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit inoperablen, (lokal) fortgeschrittenen oder metastasierten vorwiegenden Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des distalen Ösophagus ohne bekannten positiven HER2-Status, die noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben.	<p>Gesamtpopulation (ITT-Population)⁽¹⁾ Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (n=789) FOLFOX/ XELOX (n=792)</p> <p>PD-L1-positiv-Population⁽²⁾ Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (n=473) FOLFOX/ XELOX (n=482)</p> <p>Magenkarzinom-Teilpopulation⁽³⁾ Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (n=417) FOLFOX/ XELOX (n=420)</p> <p>EAC-Teilpopulation Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (n=56) FOLFOX/ XELOX (n=62)</p>	<p>Studiendauer: Mindestens 24 Monate Nachbeobachtung Screening: Keine maximale Dauer Behandlung: Grundsätzlich bis zum Krankheitsprogress, inakzeptabler Toxizität, einer maximalen Behandlungsdauer von 24 Monaten oder Widerruf der Einwilligungserklärung, je nachdem, was zuerst eintrat. Nachbeobachtung: Endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod Datenschnitte (Details siehe Tabelle 4-22):</p>	<p>Multizentrische Studie an 175 Studienzentren in 29 Ländern: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexico, Peru, Polen, Portugal, Rumänien, Russische Föderation, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich (UK). Beginn: 04.10.2016 Finale OS-Analyse: Juli 2021</p>	<p><u>Primäre EP:</u> OS und PFS per BICR</p> <p><u>Patientenrelevante explorative EP:</u> Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS UE</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				1. Juli 2020 2. Februar 2021 3. Juli 2021 ⁽⁴⁾		
BICR = Blinded Independent Central Review; EAC = Adenokarzinome des Ösophagus; EP = Endpunkt(e); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; GEJ = gastroösophagealer Übergang; ITT = Intention to treat; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT = Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala.						
<p>(1) Der 3. Behandlungsarm (Nivolumab + Ipilimumab) ist für die vorliegende Bewertung irrelevant und wird daher nicht weiter betrachtet.</p> <p>(2) Alle Patienten mit PD-L1-Tumorexpression (Combined Positive Score (CPS)) ≥ 5.</p> <p>(3) Patienten mit Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ).</p> <p>(4) Der 3. Datenschnitt ist der relevante Datenschnitt für das Gesamtüberleben (geplante finale Analyse für OS). Der 1. Datenschnitt (geplante Interimsanalyse für OS) ist der relevante Datenschnitt für die übrigen Endpunkte. Die Zeitpunkte des Database Lock sind angegeben.</p>						

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CA209-649	<p>Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: <u>Nivolumab + FOLFOX:</u> Nivolumab 240 mg i.v. + Oxaliplatin 85 mg/qm KOF + Folinsäure 400 mg/qm KOF + 5-FU 400 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 + kontinuierliche 5-FU-Infusion 1200 mg/qm KOF i.v. über 24 Stunden täglich an den Tagen 1 und 2, alle 2 Wochen</p> <p><i>oder:</i></p> <p><u>Nivolumab + XELOX:</u> Nivolumab 360 mg i.v. + Oxaliplatin 130 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 + Capecitabin 1000 mg/qm KOF oral 2x täglich an den Tagen 1-14, alle 3 Wochen</p>	<p>FOLFOX/ XELOX: <u>FOLFOX:</u> Oxaliplatin 85 mg/qm KOF + Folinsäure 400 mg/qm KOF + 5-FU 400 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 + kontinuierliche 5-FU-Infusion 1200 mg/qm KOF i.v. über 24 Stunden täglich an den Tagen 1 und 2, alle 2 Wochen</p> <p><i>oder:</i></p> <p><u>XELOX:</u> Oxaliplatin 130 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 + Capecitabin 1000 mg/qm KOF oral 2x täglich an den Tagen 1-14, alle 3 Wochen</p>	<p>Keine routinemäßige Prämedikation Die Dosis aller Wirkstoffe konnte abhängig von der Schwere und Art der UE verzögert verabreicht werden; bzgl. FOLFOX/ XELOX konnte sie auch reduziert werden. Nivolumab konnte allein fortgeführt werden, wenn die Chemotherapie aufgrund von Toxizität abgebrochen wurde. Die Chemotherapie konnte als Doublette oder als einzelner Wirkstoff fortgeführt werden, wenn die Abbruchkriterien für Nivolumab erfüllt waren. Bei Behandlung mit der Prüfintervention war unter gewissen Voraussetzungen eine Fortsetzung über den mittels RECIST 1.1 definierten Progress hinaus gestattet.</p>
5-FU = 5-Fluorouracil; KOF = Körperoberfläche; i.v. = intravenös; mg = Milligramm; qm = Quadratmeter; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Populations- charakteristika	PD-L1-positiv-Population		Magenkarzinom - Teilpopulation		EAC-Teilpopulation	
	Nivo+ FOLFOX/ XELOX (N = 473)	FOLFOX/ XELOX (N = 482)	Nivo+ FOLFOX/ XELOX (N = 417)	FOLFOX/ XELOX (N = 420)	Nivo+ FOLFOX/ XELOX (N = 56)	FOLFOX/ XELOX (N = 62)
Alter [Jahre]						
Mittelwert	61,2	60,7	60,8	60,3	63,6	63,4
Median	63,0	62,0	63,0	61,0	65,0	63,0
Min; Max	18; 88	23; 90	18; 88	23; 90	37; 80	37; 84
Standardabweichung	11,7	11,4	11,9	11,5	10,0	10,9
Altersgruppe [n (%)]						
< 65 Jahre	266 (56,2)	286 (59,3)	241 (57,8)	252 (60,0)	25 (44,6)	34 (54,8)
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	151 (31,9)	147 (30,5)	127 (30,5)	130 (31,0)	24 (42,9)	17 (27,4)
≥ 75 Jahre	56 (11,8)	49 (10,2)	49 (11,8)	38 (9,0)	7 (12,5)	11 (17,7)
Geschlecht [n (%)]						
männlich	331 (70,0)	349 (72,4)	287 (68,8)	299 (71,2)	44 (78,6)	50 (80,6)
weiblich	142 (30,0)	133 (27,6)	130 (31,2)	121 (28,8)	12 (21,4)	12 (19,4)
Ethnie [n (%)]						
asiatisch	119 (25,2)	117 (24,3)	118 (28,3)	116 (27,6)	1 (1,8)	1 (1,6)
Weiß	328 (69,3)	327 (67,8)	275 (65,9)	268 (63,8)	53 (94,6)	59 (95,2)
andere	26 (5,5)	38 (7,9)	24 (5,8)	36 (8,6)	2 (3,6)	2 (3,2)
Region [n (%)]						
Asien	117 (24,7)	111 (23,0)	116 (27,8)	110 (26,2)	1 (1,8)	1 (1,6)
Nordamerika	67 (14,2)	70 (14,5)	47 (11,3)	42 (10,0)	20 (35,7)	28 (45,2)
Rest der Welt	289 (61,1)	301 (62,4)	254 (60,9)	268 (63,8)	35 (62,5)	33 (53,2)
ECOG Performance Status [n (%)]						
0	194 (41,0)	203 (42,1)	169 (40,5)	173 (41,2)	25 (44,6)	30 (48,4)
1	279 (59,0)	278 (57,7)	248 (59,5)	246 (58,6)	31 (55,4)	32 (51,6)
nicht berichtet	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

Populations- charakteristika	PD-L1-positiv-Population		Magenkarzinom - Teilpopulation		EAC-Teilpopulation	
	Nivo+ FOLFOX/ XELOX (N = 473)	FOLFOX/ XELOX (N = 482)	Nivo+ FOLFOX/ XELOX (N = 417)	FOLFOX/ XELOX (N = 420)	Nivo+ FOLFOX/ XELOX (N = 56)	FOLFOX/ XELOX (N = 62)
Chemotherapieregime						
XELOX	231 (48,8)	223 (46,3)	216 (51,8)	210 (50,0)	15 (26,8)	13 (21,0)
FOLFOX	237 (50,1)	242 (50,2)	197 (47,2)	196 (46,7)	40 (71,4)	46 (74,2)
Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose [n (%)]						
Magen	333 (70,4)	334 (69,3)	333 (79,9)	334 (79,5)	N.A.	N.A.
Gastroösophagealer Übergang	84 (17,8)	86 (17,8)	84 (20,1)	86 (20,5)	N.A.	N.A.
Ösophagus	56 (11,8)	62 (12,9)	N.A.	N.A.	56 (100)	62 (100)
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose [n (%)]						
Stadium I-II	19 (4,0)	27 (5,6)	17 (4,1)	20 (4,8)	2 (3,6)	7 (11,3)
Stadium III	66 (14,0)	65 (13,5)	60 (14,4)	53 (12,6)	6 (10,7)	12 (19,4)
Stadium IV	387 (81,8)	389 (80,7)	339 (81,3)	346 (82,4)	48 (85,7)	43 (69,4)
Nicht berichtet	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krankheitsstatus [n (%)]						
lokal rezidiert/ fortgeschritten	19 (4,0)	21 (4,4)	18 (4,3)	20 (4,8)	1 (1,8)	1 (1,6)
metastasiert	454 (96,0)	461 (95,6)	399 (95,7)	400 (95,2)	55 (98,2)	61 (98,4)
Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs [n (%)]						
Ja	97 (20,5)	105 (21,8)	86 (20,6)	90 (21,4)	11 (19,6)	15 (24,2)
Nein	376 (79,5)	377 (78,2)	331 (79,4)	330 (78,6)	45 (80,4)	47 (75,8)
Vorangegangene Radiotherapie [n (%)]						
Ja	44 (9,3)	42 (8,7)	30 (7,2)	29 (6,9)	14 (25,0)	13 (21,0)
Nein	429 (90,7)	440 (91,3)	387 (92,8)	391 (93,1)	42 (75,0)	49 (79,0)
Laurén-Klassifikation [n (%)]						
intestinaler Typ	171 (36,2)	176 (36,5)	150 (36,0)	151 (36,0)	21 (37,5)	25 (40,3)
diffuser Typ	137 (29,0)	141 (29,3)	127 (30,5)	130 (31,0)	10 (17,9)	11 (17,7)
gemischter Typ	37 (7,8)	30 (6,2)	32 (7,7)	28 (6,7)	5 (8,9)	2 (3,2)
unbekannt	128 (27,1)	135 (28,0)	108 (25,9)	111 (26,4)	20 (35,7)	24 (38,7)

Populations- charakteristika	PD-L1-positiv-Population		Magenkarzinom - Teilpopulation		EAC-Teilpopulation	
	Nivo+ FOLFOX/ XELOX (N = 473)	FOLFOX/ XELOX (N = 482)	Nivo+ FOLFOX/ XELOX (N = 417)	FOLFOX/ XELOX (N = 420)	Nivo+ FOLFOX/ XELOX (N = 56)	FOLFOX/ XELOX (N = 62)
Vorhandensein von Siegelringzellen [n (%)]						
Ja	72 (15,2)	69 (14,3)	70 (16,8)	62 (14,8)	2 (3,6)	7 (11,3)
Nein	401 (84,8)	413 (85,7)	347 (83,2)	358 (85,2)	54 (96,4)	55 (88,7)
TNM-Metastasen-Status [n (%)]						
M0	18 (3,8)	19 (3,9)	17 (4,1)	18 (4,3)	1 (1,8)	1 (1,6)
M1	428 (90,5)	441 (91,5)	378 (90,6)	389 (92,6)	50 (89,3)	52 (83,9)
Unbekannt/Mx	8 (1,7)	4 (0,8)	6 (1,4)	3 (0,7)	2 (3,6)	1 (1,6)
Nicht berichtet	19 (4,0)	18 (3,7)	16 (3,8)	10 (2,4)	3 (5,4)	8 (12,9)
Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion [n (%)]						
Ja	379 (80,1)	391 (81,1)	329 (78,9)	339 (80,7)	50 (89,3)	52 (83,9)
Nein	80 (16,9)	76 (15,8)	74 (17,7)	70 (16,7)	6 (10,7)	6 (9,7)
Nicht berichtet	14 (3,0)	15 (3,1)	14 (3,4)	11 (2,6)	0 (0,0)	4 (6,5)
Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation [n (%)]						
≤ 1	99 (20,9)	97 (20,1)	94 (22,5)	87 (20,7)	5 (8,9)	10 (16,1)
≥ 2	374 (79,1)	385 (79,9)	323 (77,5)	333 (79,3)	51 (91,1)	52 (83,9)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [n (%)]						
< 6 Monate	399 (84,4)	406 (84,2)	352 (84,4)	363 (86,4)	47 (83,9)	43 (69,4)
6 Monate bis < 1 Jahr	9 (1,9)	21 (4,4)	8 (1,9)	17 (4,0)	1 (1,8)	4 (6,5)
≥ 1 Jahr	65 (13,7)	55 (11,4)	57 (13,7)	40 (9,5)	8 (14,3)	15 (24,2)
Peritonealmetastasen [n (%)]						
Ja	101 (21,4)	96 (19,9)	94 (22,5)	93 (22,1)	7 (12,5)	3 (4,8)
Nein	358 (75,7)	371 (77,0)	309 (74,1)	316 (75,2)	49 (87,5)	55 (88,7)
Nicht berichtet	14 (3,0)	15 (3,1)	14 (3,4)	11 (2,6)	0 (0,0)	4 (6,5)
Lebermetastasen [n (%)]						
Ja	191 (40,4)	217 (45,0)	165 (39,6)	186 (44,3)	26 (46,4)	31 (50,0)
Nein	268 (56,7)	250 (51,9)	238 (57,1)	223 (53,1)	30 (53,6)	27 (43,5)
Nicht berichtet	14 (3,0)	15 (3,1)	14 (3,4)	11 (2,6)	0 (0,0)	4 (6,5)

Populations- charakteristika	PD-L1-positiv-Population		Magenkarzinom - Teilpopulation		EAC-Teilpopulation	
	Nivo+ FOLFOX/ XELOX (N = 473)	FOLFOX/ XELOX (N = 482)	Nivo+ FOLFOX/ XELOX (N = 417)	FOLFOX/ XELOX (N = 420)	Nivo+ FOLFOX/ XELOX (N = 56)	FOLFOX/ XELOX (N = 62)
Infektion mit Helicobacter pylori [n (%)]						
Ja	65 (13,7)	61 (12,7)	63 (15,1)	59 (14,0)	2 (3,6)	2 (3,2)
Nein	290 (61,3)	318 (66,0)	249 (59,7)	268 (63,8)	41 (73,2)	50 (80,6)
Unbekannt	117 (24,7)	103 (21,4)	104 (24,9)	93 (22,1)	13 (23,2)	10 (16,1)
Nicht berichtet	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
HER2-Status bei Aufnahme in die Studie [n (%)]						
Negativ	272 (57,5)	271 (56,2)	232 (55,6)	225 (53,6)	40 (71,4)	46 (74,2)
Positiv	3 (0,6)	4 (0,8)	3 (0,7)	4 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	2 (0,4)	3 (0,6)	2 (0,5)	3 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht berichtet	196 (41,4)	204 (42,3)	180 (43,2)	188 (44,8)	16 (28,6)	16 (25,8)
Albuminwert bei Studienbeginn [n (%)]						
< LLN	106 (22,4)	116 (24,1)	95 (22,8)	100 (23,8)	11 (19,6)	16 (25,8)
≥ LLN	351 (74,2)	347 (72,0)	307 (73,6)	303 (72,1)	44 (78,6)	44 (71,0)
Nicht berichtet	16 (3,4)	19 (3,9)	15 (3,6)	17 (4,0)	1 (1,8)	2 (3,2)
Mikrosatelliten-Status [n (%)]						
MSI-H	18 (3,8)	16 (3,3)	17 (4,1)	16 (3,8)	1 (1,8)	0 (0,0)
MSS	423 (89,4)	423 (87,8)	370 (88,7)	368 (87,6)	53 (94,6)	55 (88,7)
Ungültig	6 (1,3)	8 (1,7)	6 (1,4)	7 (1,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Nicht berichtet	26 (5,5)	35 (7,3)	24 (5,8)	29 (6,9)	2 (3,6)	6 (9,7)
PD-L1 CPS-Status [n (%)]						
≥ 10 %	375 (79,3)	393 (81,5)	327 (78,4)	342 (81,4)	48 (85,7)	51 (82,3)
< 10 %	98 (20,7)	89 (18,5)	90 (21,6)	78 (18,6)	8 (14,3)	11 (17,7)
BICR = Blinded Independent Central Review; CPS = Combined Positive Score; EAC = Adenokarzinome des Ösophagus; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; LLN = Lower Limit of Normal; M0 = keine Fernmetastasen; M1 = Fernmetastasen; Max = Maximum; Min = Minimum; MSI-H = Mikrosatelliteninstabilität hoch; MSS = Mikrosatelliten stabil; Mx = Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; Platin-Kombi = platinbasierte Kombinationschemotherapie; TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen						
Bzgl. Therapie- und Studienabbruchern: siehe nachfolgende Tabelle zum Patientenfluss						

Tabelle 4-14: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-positiv-Population; 1. Datenschnitt vom Juli 2020)

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 468⁽¹⁾ n (%)⁽²⁾	FOLFOX/ XELOX N = 465⁽¹⁾ n (%)⁽²⁾	Gesamt N = 933⁽¹⁾ n (%)⁽²⁾
Noch unter Studienmedikation	62 (13,2)	25 (5,4)	87 (9,3)
Nicht mehr unter Studienmedikation	406 (86,8)	440 (94,6)	846 (90,7)
Gründe			
○ Progression der Erkrankung	291 (62,2)	318 (68,4)	609 (65,3)
○ Toxizität der Studienmedikation	40 (8,5)	28 (6,0)	68 (7,3)
○ Tod	0	1 (0,2)	1 (0,1)
○ UE ohne Zusammenhang zur Medikation	30 (6,4)	24 (5,2)	54 (5,8)
○ Abbruch auf Patientenwunsch	6 (1,3)	22 (4,7)	28 (3,0)
○ Einwilligung entzogen	10 (2,1)	24 (5,2)	34 (3,6)
○ Nicht weiterverfolgbar	1 (0,2)	0	1 (0,1)
○ Maximaler klinischer Nutzen	7 (1,5)	13 (2,8)	20 (2,1)
○ Mangelnde Therapietreue	0	1 (0,2)	1 (0,1)
○ Studienkriterien nicht mehr erfüllt	1 (0,2)	3 (0,6)	4 (0,4)
○ Behandlung gemäß Protokoll abgeschlossen	16 (3,4)	0	16 (1,7)
○ Andere	4 (0,9)	6 (1,3)	10 (1,1)
Studie weiter fortgesetzt ^(3,4)	378 (80,8)	369 (79,4)	747 (80,1)
Studie nicht weiter fortgesetzt ⁽³⁾	90 (19,2)	96 (20,6)	186 (19,9)
Gründe			
○ Tod	71 (15,2)	60 (12,9)	131 (14,0)
○ Einwilligung entzogen	10 (2,1)	23 (4,9)	33 (3,5)
○ Nicht weiterverfolgbar	3 (0,6)	4 (0,9)	7 (0,8)
○ Andere	6 (1,3)	9 (1,9)	15 (1,6)
Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis			
(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (all treated).			
(2) Prozentangaben basierend auf der Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.			
(3) Status am Ende der Studienmedikation.			
(4) Patienten unter Studienmedikation und Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation beendet haben und in der Nachbeobachtungsphase fortfahren.			

Tabelle 4-15: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-positiv-Population; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 468 ⁽¹⁾ n (%) ⁽²⁾	FOLFOX/ XELOX N = 465 ⁽¹⁾ n (%) ⁽²⁾	Gesamt N = 933 ⁽¹⁾ n (%) ⁽²⁾
Noch unter Studienmedikation	12 (2,6)	12 (2,6)	24 (2,6)
Nicht mehr unter Studienmedikation	456 (97,4)	453 (97,4)	909 (97,4)
Gründe			
○ Progression der Erkrankung	302 (64,5)	325 (69,9)	627 (67,2)
○ Toxizität der Studienmedikation	44 (9,4)	31 (6,7)	75 (8,0)
○ Tod	0	1 (0,2)	1 (0,1)
○ UE ohne Zusammenhang zur Medikation	32 (6,8)	25 (5,4)	57 (6,1)
○ Abbruch auf Patientenwunsch	10 (2,1)	25 (5,4)	35 (3,8)
○ Einwilligung entzogen	10 (2,1)	24 (5,2)	34 (3,6)
○ Nicht weiterverfolgbar	1 (0,2)	0	1 (0,1)
○ Maximaler klinischer Nutzen	7 (1,5)	16 (3,4)	23 (2,5)
○ Mangelnde Therapietreue	0	1 (0,2)	1 (0,1)
○ Studienkriterien nicht mehr erfüllt	1 (0,2)	0	1 (0,1)
○ Behandlung gemäß Protokoll abgeschlossen	43 (9,2)	0	43 (4,6)
○ Andere	6 (1,3)	5 (1,1)	11 (1,2)
Studie weiter fortgesetzt ^(3,4)	375 (80,1)	370 (79,6)	745 (79,8)
Studie nicht weiter fortgesetzt ⁽³⁾	93 (19,9)	95 (20,4)	188 (20,2)
Gründe			
○ Tod	74 (15,8)	60 (12,9)	134 (14,4)
○ Einwilligung entzogen	10 (2,1)	23 (4,9)	33 (3,5)
○ Nicht weiterverfolgbar	3 (0,6)	3 (0,6)	6 (0,6)
○ Andere	6 (1,3)	9 (1,9)	15 (1,6)
Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis			
(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (all treated).			
(2) Prozentangaben basierend auf der Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.			
(3) Status am Ende der Studienmedikation.			
(4) Patienten unter Studienmedikation und Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation beendet haben und in der Nachbeobachtungsphase fortfahren.			

Tabelle 4-16: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Magenkarzinom-Teilpopulation; 1. Datenschnitt vom Juli 2020)

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 413⁽¹⁾ n (%)⁽²⁾	FOLFOX/ XELOX N = 406⁽¹⁾ n (%)⁽²⁾	Gesamt N = 819⁽¹⁾ n (%)⁽²⁾
Noch unter Studienmedikation	58 (14,0)	22 (5,4)	80 (9,8)
Nicht mehr unter Studienmedikation	355 (86,0)	384 (94,6)	739 (90,2)
Gründe			
○ Progression der Erkrankung	252 (61,0)	282 (69,5)	534 (65,2)
○ Toxizität der Studienmedikation	37 (9,0)	20 (4,9)	57 (7,0)
○ Tod	0	1 (0,2)	1 (0,1)
○ UE ohne Zusammenhang zur Medikation	26 (6,3)	21 (5,2)	47 (5,7)
○ Abbruch auf Patientenwunsch	5 (1,2)	19 (4,7)	24 (2,9)
○ Einwilligung entzogen	10 (2,4)	21 (5,2)	31 (3,8)
○ Nicht weiterverfolgbar	1 (0,2)	0	1 (0,1)
○ Maximaler klinischer Nutzen	6 (1,5)	10 (2,5)	16 (2,0)
○ Mangelnde Therapietreue	0	1 (0,2)	1 (0,1)
○ Studienkriterien nicht mehr erfüllt	1 (0,2)	3 (0,7)	4 (0,5)
○ Behandlung gemäß Protokoll abgeschlossen	14 (3,4)	0	14 (1,7)
○ Andere	3 (0,7)	6 (1,5)	9 (1,1)
Studie weiter fortgesetzt ^(3,4)	336 (81,4)	317 (78,1)	653 (79,7)
Studie nicht weiter fortgesetzt ⁽³⁾	77 (18,6)	89 (21,9)	166 (20,3)
Gründe			
○ Tod	60 (14,5)	56 (13,8)	116 (14,2)
○ Einwilligung entzogen	9 (2,2)	22 (5,4)	31 (3,8)
○ Nicht weiterverfolgbar	2 (0,5)	4 (1,0)	6 (0,7)
○ Andere	6 (1,5)	7 (1,7)	13 (1,6)
Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis			
(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (all treated).			
(2) Prozentangaben basierend auf der Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.			
(3) Status am Ende der Studienmedikation.			
(4) Patienten unter Studienmedikation und Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation beendet haben und in der Nachbeobachtungsphase fortfahren.			

Tabelle 4-17: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Magenkarzinom-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 413⁽¹⁾ n (%)⁽²⁾	FOLFOX/ XELOX N = 406⁽¹⁾ n (%)⁽²⁾	Gesamt N = 819⁽¹⁾ n (%)⁽²⁾
Noch unter Studienmedikation	11 (2,7)	10 (2,5)	21 (2,6)
Nicht mehr unter Studienmedikation	402 (97,3)	396 (97,5)	798 (97,4)
Gründe			
○ Progression der Erkrankung	261 (63,2)	288 (70,9)	549 (67,0)
○ Toxizität der Studienmedikation	41 (9,9)	23 (5,7)	64 (7,8)
○ Tod	0	1 (0,2)	1 (0,1)
○ UE ohne Zusammenhang zur Medikation	27 (6,5)	22 (5,4)	49 (6,0)
○ Abbruch auf Patientenwunsch	9 (2,2)	22 (5,4)	31 (3,8)
○ Einwilligung entzogen	10 (2,4)	21 (5,2)	31 (3,8)
○ Nicht weiterverfolgbar	1 (0,2)	0	1 (0,1)
○ Maximaler klinischer Nutzen	6 (1,5)	13 (3,2)	19 (2,3)
○ Mangelnde Therapietreue	0	1 (0,2)	1 (0,1)
○ Studienkriterien nicht mehr erfüllt	1 (0,2)	0	1 (0,1)
○ Behandlung gemäß Protokoll abgeschlossen	41 (9,9)	0	41 (5,0)
○ Andere	5 (1,2)	5 (1,2)	10 (1,2)
Studie weiter fortgesetzt ^(3,4)	333 (80,6)	318 (78,3)	651 (79,5)
Studie nicht weiter fortgesetzt ⁽³⁾	80 (19,4)	88 (21,7)	168 (20,5)
Gründe			
○ Tod	63 (15,3)	56 (13,8)	119 (14,5)
○ Einwilligung entzogen	9 (2,2)	22 (5,4)	31 (3,8)
○ Nicht weiterverfolgbar	2 (0,5)	3 (0,7)	5 (0,6)
○ Andere	6 (1,5)	7 (1,7)	13 (1,6)
Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis			
(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (all treated).			
(2) Prozentangaben basierend auf der Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.			
(3) Status am Ende der Studienmedikation.			
(4) Patienten unter Studienmedikation und Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation beendet haben und in der Nachbeobachtungsphase fortfahren.			

Tabelle 4-18: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAC-Teilpopulation; 1. Datenschnitt vom Juli 2020)

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 55 ⁽¹⁾ n (%) ⁽²⁾	FOLFOX/ XELOX N = 59 ⁽¹⁾ n (%) ⁽²⁾	Gesamt N = 114 ⁽¹⁾ n (%) ⁽²⁾
Noch unter Studienmedikation	4 (7,3)	3 (5,1)	7 (6,1)
Nicht mehr unter Studienmedikation	51 (92,7)	56 (94,9)	107 (93,9)
Gründe			
○ Progression der Erkrankung	39 (70,9)	36 (61,0)	75 (65,8)
○ Toxizität der Studienmedikation	3 (5,5)	8 (13,6)	11 (9,6)
○ UE ohne Zusammenhang zur Medikation	4 (7,3)	3 (5,1)	7 (6,1)
○ Abbruch auf Patientenwunsch	1 (1,8)	3 (5,1)	4 (3,5)
○ Einwilligung entzogen	0	3 (5,1)	3 (2,6)
○ Maximaler klinischer Nutzen	1 (1,8)	3 (5,1)	4 (3,5)
○ Behandlung gemäß Protokoll abgeschlossen	2 (3,6)	0	2 (1,8)
○ Andere	1 (1,8)	0	1 (0,9)
Studie weiter fortgesetzt ^(3,4)	42 (76,4)	52 (88,1)	94 (82,5)
Studie nicht weiter fortgesetzt ⁽³⁾	13 (23,6)	7 (11,9)	20 (17,5)
Gründe			
○ Tod	11 (20,0)	4 (6,8)	15 (13,2)
○ Einwilligung entzogen	1 (1,8)	1 (1,7)	2 (1,8)
○ Nicht weiterverfolgbar	1 (1,8)	0	1 (0,9)
○ Andere	0	2 (3,4)	2 (1,8)
Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis			
(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (all treated).			
(2) Prozentangaben basierend auf der Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.			
(3) Status am Ende der Studienmedikation.			
(4) Patienten unter Studienmedikation und Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation beendet haben und in der Nachbeobachtungsphase fortfahren.			

Tabelle 4-19: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EAC-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 55 ⁽¹⁾ n (%) ⁽²⁾	FOLFOX/ XELOX N = 59 ⁽¹⁾ n (%) ⁽²⁾	Gesamt N = 114 ⁽¹⁾ n (%) ⁽²⁾
Noch unter Studienmedikation	1 (1,8)	2 (3,4)	3 (2,6)
Nicht mehr unter Studienmedikation	54 (98,2)	57 (96,6)	111 (97,4)
Gründe			
○ Progression der Erkrankung	41 (74,5)	37 (62,7)	78 (68,4)
○ Toxizität der Studienmedikation	3 (5,5)	8 (13,6)	11 (9,6)
○ UE ohne Zusammenhang zur Medikation	5 (9,1)	3 (5,1)	8 (7,0)
○ Abbruch auf Patientenwunsch	1 (1,8)	3 (5,1)	4 (3,5)
○ Einwilligung entzogen	0	3 (5,1)	3 (2,6)
○ Maximaler klinischer Nutzen	1 (1,8)	3 (5,1)	4 (3,5)
○ Behandlung gemäß Protokoll abgeschlossen	2 (3,6)	0	2 (1,8)
○ Andere	1 (1,8)	0	1 (0,9)
Studie weiter fortgesetzt ^(3,4)	42 (76,4)	52 (88,1)	94 (82,5)
Studie nicht weiter fortgesetzt ⁽³⁾	13 (23,6)	7 (11,9)	20 (17,5)
Gründe			
○ Tod	11 (20,0)	4 (6,8)	15 (13,2)
○ Einwilligung entzogen	1 (1,8)	1 (1,7)	2 (1,8)
○ Nicht weiterverfolgbar	1 (1,8)	0	1 (0,9)
○ Andere	0	2 (3,4)	2 (1,8)
Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis			
(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (all treated).			
(2) Prozentangaben basierend auf der Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.			
(3) Status am Ende der Studienmedikation.			
(4) Patienten unter Studienmedikation und Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation beendet haben und in der Nachbeobachtungsphase fortfahren.			

Tabelle 4-20: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
CA209-649	
Mortalität Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nach der letzten Dosis der Studienmedikation: 30 bzw. 114 Tage in den beiden Follow-up Visiten und im Anschluss daran alle drei Monate
Morbidität Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nach der letzten Dosis der Studienmedikation: 30 bzw. 114 Tage in den beiden Follow-up Visiten und im Anschluss daran alle drei Monate
Lebensqualität Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FACT-GaCS und FACT-G7: Nach der letzten Dosis der Studienmedikation: 30 bzw. 114 Tage in den beiden Follow-up Visiten und im Anschluss daran alle drei Monate
Verträglichkeit UE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
<p>EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G7 = Functional Assessment of Cancer Therapy-General, 7 Items; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala</p>	

Tabelle 4-21: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungs- und Beobachtungsdauer	PD-L1-positiv- Population		Magenkarzinom- Teilpopulation		EAC-Teilpopulation	
	Nivo+ FOLFOX/ XELOX ⁽¹⁾ (N = 468)	FOLFOX/ XELOX ⁽¹⁾ (N = 465)	Nivo+ FOLFOX/ XELOX ⁽¹⁾ (N = 413)	FOLFOX/ XELOX ⁽¹⁾ (N = 406)	Nivo+ FOLFOX/ XELOX ⁽¹⁾ (N = 55)	FOLFOX/ XELOX ⁽¹⁾ (N = 59)
Behandlungsdauer (Monate) - 1. Datenschnitt vom Juli 2020⁽²⁾						
Mittelwert	9,30	6,25	9,48	6,42	7,96	5,11
Median	7,11	4,53	7,36	4,70	6,08	4,24
Min; Max	0,1; 32,6	0,1; 33,2	0,1; 32,6	0,1; 33,2	0,1; 24,4	0,1; 23,5
Standardabweichung (SD)	7,17	5,67	7,28	5,81	6,22	4,38
Behandlungsdauer (Monate) - 3. Datenschnitt vom Juli 2021⁽²⁾						
Mittelwert	10,06	6,67	10,29	6,83	8,31	5,55
Median	7,11	4,60	7,36	4,70	6,08	4,24
Min; Max	0,1; 44,3	0,1; 42,9	0,1; 44,3	0,1; 42,9	0,1; 28,9	0,1; 35,6
Standardabweichung (SD)	8,57	6,96	8,75	7,06	6,91	6,13
Beobachtungsdauer (Monate) – 1. Datenschnitt vom Juli 2020⁽²⁾						
Gesamtüberleben						
Mittelwert	14,03	11,50	14,23	11,60	12,52	10,83
Median	13,70	10,68	13,90	10,76	10,28	10,61
Min; Max	0,6; 37,5	0,1; 33,5	0,6; 37,5	0,1; 33,5	0,9; 35,0	1,3; 27,0
Standardabweichung (SD)	8,35	7,48	8,36	7,63	8,22	6,31
Beobachtungsdauer (Monate) – 3. Datenschnitt vom Juli 2021⁽²⁾						
Gesamtüberleben						
Mittelwert	17,17	13,35	17,34	13,42	15,91	12,84
Median	14,18	10,78	14,26	10,79	11,20	10,68
Min; Max	0,6; 49,5	0,1; 45,5	0,6; 49,5	0,1; 45,5	0,9; 47,1	1,3; 37,4
Standardabweichung (SD)	12,00	10,26	12,06	10,41	11,62	9,27
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS						
Behandlungsdauer (siehe oben) plus Nachbeobachtung (siehe vorhergehende Tabelle)						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga						
Behandlungsdauer (siehe oben) plus Nachbeobachtung (siehe vorhergehende Tabelle)						

Behandlungs- und Beobachtungsdauer	PD-L1-positiv-Population		Magenkarzinom-Teilpopulation		EAC-Teilpopulation	
	Nivo+ FOLFOX/ XELOX ⁽¹⁾ (N = 468)	FOLFOX/ XELOX ⁽¹⁾ (N = 465)	Nivo+ FOLFOX/ XELOX ⁽¹⁾ (N = 413)	FOLFOX/ XELOX ⁽¹⁾ (N = 406)	Nivo+ FOLFOX/ XELOX ⁽¹⁾ (N = 55)	FOLFOX/ XELOX ⁽¹⁾ (N = 59)
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende						
Behandlungsdauer (siehe oben) plus 100 Tage Nachbeobachtung						
EAC = Adenokarzinome des Ösophagus; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)						
(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.						
(2) Die Zeitpunkte des Database Lock sind angegeben.						

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.

CA209-649

Studienüberblick: In der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209-649 werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bzw. Nivolumab + Ipilimumab gegenüber FOLFOX/ XELOX als Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten vorwiegenden Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des distalen Ösophagus ohne bekannten positiven HER2-Status verglichen. Der Nivolumab + Ipilimumab-Arm ist für die vorliegende Bewertung irrelevant und wird daher nachfolgend nicht weiter betrachtet.

Studienziel: Die primäre Fragestellung der Studie CA209-649 war die Untersuchung des klinischen Vorteils (Überlegenheit) – ausgedrückt als Dauer des Gesamtüberlebens (OS) und des Progressionsfreien Überlebens (PFS) – von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX gegenüber FOLFOX/ XELOX in der Patientenpopulation (Details siehe unten) mit PD-L1-

Tumorexpression (Combined Positive Score (CPS)) ≥ 5 (nachfolgend PD-L1-positiv-Population genannt).

Studiendesign: Von den 1581 randomisierten Patienten der beiden relevanten Behandlungsarme wurden 476 (30,1 %) in Zentren in Europa, 263 (16,6 %) in Zentren in Nordamerika, 356 (22,5 %) in Zentren in Asien sowie 486 (30,7 %) in Zentren im Rest der Welt eingeschlossen.

Interventionen: In der RCT CA209-649 wird Nivolumab in Kombination mit den fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapieregimen FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) mit FOLFOX oder XELOX verglichen (siehe Tabelle 4-12).

Eine routinemäßige Prämedikation war nicht vorgesehen. Die Dosis aller Wirkstoffe konnte abhängig von der Schwere und Art der UE verzögert verabreicht werden; bzgl. FOLFOX/XELOX konnte sie auch reduziert werden. Nivolumab konnte allein fortgeführt werden, wenn die Chemotherapie aufgrund von Toxizität abgebrochen wurde. Die Chemotherapie konnte als Doublette oder als einzelner Wirkstoff fortgeführt werden, wenn die Abbruchkriterien für Nivolumab erfüllt waren.

Umsetzung der ZVT

BMS wählt aus der ZVT-Auswahl die Komparatoren der RCT CA209-649 FOLFOX sowie XELOX als ZVT sowohl für Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (nachfolgend: Magenkarzinom-Patientengruppe) als auch für Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus (EAC; nachfolgend EAC-Patientengruppe). Denn laut Position des G-BA zur Umsetzung der ZVT sind bei der Magenkarzinom-Patientengruppe die Therapieregime FOLFOX sowie XELOX von der ZVT umfasst (1, 2). Des Weiteren werden für die EAC-Patientengruppe laut Niederschrift und Änderung der ZVT u.a. „5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX)“ und „Capecitabin + Oxaliplatin“ genannt und im Rahmen der ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ „als geeignete Komparatoren erachtet“ (1, 2). Im Einklang mit der Magenkarzinom-Patientengruppe umfasst „Capecitabin + Oxaliplatin“ auch XELOX. Dieses wird zudem durch die vergleichbare Behandlung in beiden Patientengruppen ([weitestgehend] identische Leitlinienempfehlungen und vergleichbare Ergebnisse für die Behandlung) untermauert (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Darüber hinaus legte der Prüfarzt in der Studie CA209-649 vor Randomisierung das jeweilige Chemotherapieregime FOLFOX oder XELOX fest. Die Therapie erfolgte somit nach Maßgabe des Arztes. Zudem bilden FOLFOX und XELOX die Therapie nach Maßgabe des Arztes in der EAC-Patientengruppe aufgrund der therapeutischen Gleichwertigkeit der fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapieregime und wegen ihres breiten Einsatzes im Versorgungsalltag sehr gut ab (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Daher und weil laut G-BA in der EAC-Patientengruppe der Zusatznutzen gegenüber einer der vom G-BA genannten Therapieoptionen der ZVT im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen kann, wird der Zusatznutzen vs. die ZVT über die Studienkomparatoren FOLFOX/ XELOX abgeleitet. Somit sind die Studienkomparatoren

FOLFOX/ XELOX für beide Patientengruppen als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen und stellen eine adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten ZVT für beide Patientengruppen gleichermaßen dar (siehe Modul 3, Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2).

Patientenpopulation: Die Patientenpopulation der Studie CA209-649 umfasste erwachsene Patienten mit inoperablen, (lokal) fortgeschrittenen oder metastasierten vorwiegendem Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des distalen Ösophagus ohne bekannten positiven HER2-Status, die noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten, unabhängig von deren PD-L1-Tumorexpression. Die Erkrankung sollte durch Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) entsprechend den Kriterien nach RECIST (Version 1.1) nachweisbar sein.

In die beiden relevanten Behandlungsarme wurden insgesamt 1.581 Patienten randomisiert. Davon haben 955 Patienten eine PD-L1-Tumorexpression ($CPS \geq 5$); dies stellt die **PD-L1-positiv-Population** dar.

Der G-BA legte für das vorliegende Anwendungsgebiet die ZVT in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors fest (1). Dabei ist der Studienkomparator FOLFOX/ XELOX sowohl für die Magenkarzinom- als auch für die EAC-Patientengruppe als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen. Darüber hinaus entsprechen sich die Leitlinienempfehlungen für die Behandlung der beiden Patientengruppen weitestgehend bzw. sind identisch und die Behandlungsergebnisse sind vergleichbar (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Daher wird die PD-L1-positiv-Population insgesamt herangezogen. Ergänzend wird die PD-L1-positiv-Population in zwei Teilpopulationen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors aufgeteilt und dargestellt: **Magenkarzinom-Teilpopulation** (837 Patienten mit Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ)) und **EAC-Teilpopulation** (118 Patienten mit EAC). Die EAC-Teilpopulation umfasst nur 12 % der PD-L1-positiv-Population.

Patienten, bei deren Tumoren ein positiver HER2-Status (nachfolgend: HER2-Positive) bekannt war, sollten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Bei 42,4 % der Patienten der PD-L1-positiv-Population ist der HER2-Status der Tumoren unbestimmt (d.h. unbekannt oder nicht berichtet; nachfolgend HER2-Unbestimmte). Der Umgang mit HER2-Unbestimmten erfolgt entsprechend der vom IQWiG akzeptierten Vorgehensweise in der frühen Nutzenbewertung von Palbociclib:

„Der pU schließt RCT in seine Validierung ein, in denen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen wurden, [...]. Falls der HER2-Status nicht berichtet wurde, nimmt der pU an, dass bei HR-positiven Patientinnen der Anteil HER2-Negativer bei 81,9 % liegt. Diese Einschätzung beruht auf einer Auswertung von Daten des Tumorregisters München [...] Studien wurden dann eingeschlossen, wenn insgesamt davon ausgegangen werden kann, dass die Studienpopulation zu ca. 80 % der Zielpopulation entspricht. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt“ (47).

Der Anteil HER2-Negativer an Patienten mit bekanntem HER2-Status liegt für das vorliegende Anwendungsgebiet im Versorgungsalltag bei 76,9 % (392 Negative geteilt durch (392 Negative + 118 Positive)) ((48); s. auch Modul 3, Abschnitt 3.2.4). Unter Anwendung dieses Anteils auf die HER2-Unbestimmten der Studie CA209-649 ergeben sich insgesamt 89,5 % HER2-Negative (56,9 % Negative + 32,6 % Negative basierend auf den Unbestimmten). Da dieser Anteil größer als 80 % ist, wird die gesamte Studienpopulation betrachtet. Dieses wird durch die Analyse des HER2-Amplifikations-Status mittels Next-Generations-Sequenzierung in der Studie CA209-649 untermauert (Details siehe 4.2.5.5). Diese Analyse konnte u.a. bei 197 (49,1 %) der 401 HER2-Unbestimmten durchgeführt werden. Hiervon wiederum wiesen 86,3 % den Status nicht-amplifiziert auf und können somit als negativ gelten.

Bzgl. des Anteils HER2-Unbestimmter ist die Studie CA209-649 (42,4 %) vergleichbar zum Versorgungsalltag. Die HER2-Positiven waren aus der Studie CA209-649 ausgeschlossen und werden dementsprechend beim Vergleich mit den Studien aus dem Versorgungsalltag nicht betrachtet. Laut der hochwertigen niederländischen Registerstudie von Dijksterhuis et al., 2020 liegt der Anteil HER2-Unbestimmter an allen Patienten ohne die HER2-Positiven bei 36,5 % (148 + 77 Unbestimmte geteilt durch (148 + 77 Unbestimmte + 392 Negative)) ((48); s. auch Modul 3, Abschnitt 3.2.4). Für Deutschland wird von einem vergleichbaren Anteil ausgegangen. Denn die Beobachtungsstudie in Deutschland von Baretton et al., 2019 an Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. GEJ) ergab einen Anteil HER2-Unbestimmter an allen Patienten ohne die HER2-Positiven von 31,5 % (684 + 44 Unbestimmte geteilt durch (684 + 44 Unbestimmte + 1.580 Negative)) (49). Jedoch waren in der Beobachtungsstudie aus Deutschland keine Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus eingeschlossen (49). Somit spricht auch dieser Aspekt – Anteil HER2-Unbestimmter in der Studie CA209-649 von 42,4 % – nicht gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Fallzahl: Für die Studie CA209-649 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf die co-primären Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS) der PD-L1-positiv-Population und eines angenommenen Anteils der Patienten mit PD-L1-Tumorexpression ($CPS \geq 5$) bezog. Unter Berücksichtigung des tatsächlichen Anteils der Patienten mit PD-L1-Tumorexpression ($CPS \geq 5$) in der Studie errechnet sich eine Fallzahl von 949 Patienten. Die Power der finalen Analyse wäre dann für den co-primären Endpunkt PFS je nach Verzögerung des Behandlungseffekts um 3 bzw. 6 Monate 99,9 % bzw. 84 % und für den co-primären Endpunkt OS bei einer Verzögerung des Behandlungseffekts um 6 Monate 97,9 %.

Randomisierung: In der Studie CA209-649 wurden die Patienten zu Studienbeginn im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen (Nivolumab + Ipilimumab oder Kontrollarm) zugewiesen. Mit der Einführung des Behandlungsarms Nivolumab + FOLFOX/ XELOX wurde im Verhältnis 1:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert. Als die Rekrutierung in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm gestoppt wurde, wurde die Randomisierung in die beiden übrigen Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 fortgesetzt. Die im vorliegenden Dossier und im CSR dargestellten Daten beziehen sich auf die Patienten, die gleichzeitig in den Nivolumab +

FOLFOX/ XELOX-Arm und den Kontrollarm im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapie regime (XELOX vs. FOLFOX).

Studiendauer und Datenschnitte: Für die Datenschnitte werden im gesamten Dossier die Zeitpunkte des Database Lock angegeben. Die finale Analyse für den co-primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) war nach einer Nachverfolgung von mindestens 24 Monaten geplant (3. Datenschnitt vom Juli 2021; siehe nachfolgende Tabelle). Die Interimsanalyse für OS und zugleich die finale Analyse für den co-primären Endpunkt PFS war nach einer Nachverfolgung von mindestens 12 Monaten geplant (1. Datenschnitt vom Juli 2020). Für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit ist der 1. Datenschnitt der relevante, da die Behandlung zum 1. Datenschnitt für 91 % der Patienten bereits beendet war und somit unter Berücksichtigung der Erhebung und Auswertung dieser Endpunkte für einen späteren Datenschnitt kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber dem 1. Datenschnitt zu erwarten ist. Dagegen stellt für den Endpunkt Gesamtüberleben der 3. Datenschnitt mit der geplanten finalen Analyse für diesen Endpunkt den relevanten Datenschnitt dar und die Ergebnisse des 1. Datenschnitts werden nur ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-22: Übersicht über die Datenschnitte der Studie CA209-649

Nr.	Datum ⁽¹⁾	Anlass
1	Juli 2020	Geplante finale PFS-Analyse und geplante Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (OS)
2	Februar 2021	Anforderung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA)
3	Juli 2021	Geplante finale OS-Analyse
(1) Für die Datenschnitte werden im gesamten Dossier die Zeitpunkte des Database Lock angegeben.		

Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der PD-L1-positiv-Population

Bei den mit Nivolumab + FOLFOX/ XELOX behandelten Patienten betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 9,30 Monate (Minimum 0,1 Monate, Maximum 32,6 Monate) und zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts 10,06 Monate (Minimum 0,1 Monate, Maximum 44,3 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 14,03 Monate (Minimum 0,6 Monate, Maximum 37,5 Monate) und zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts 17,17 Monate (Minimum 0,6 Monate, Maximum 49,5 Monate) (siehe Tabelle 4-21).

Bei den mit FOLFOX/ XELOX behandelten Patienten betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 6,25 Monate (Minimum 0,1 Monate, Maximum 33,2 Monate) und zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts 6,67 Monate (Minimum 0,1, Maximum 42,9 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 11,50

Monate (Minimum 0,1 Monate, Maximum 33,5 Monate) und zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts 13,35 Monate (Minimum 0,1 Monate, Maximum 45,5 Monate) (siehe Tabelle 4-21).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Magenkarzinom-Teilpopulation

Bei den mit Nivolumab + FOLFOX/ XELOX behandelten Patienten betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 9,48 Monate (Minimum 0,1 Monate, Maximum 32,6 Monate) und zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts 10,29 Monate (Minimum 0,1, Maximum 44,3 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 14,23 Monate (Minimum 0,6 Monate, Maximum 37,5 Monate und zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts 17,34 Monate (Minimum 0,6 Monate, Maximum 49,5 Monate) (siehe Tabelle 4-21).

Bei den mit FOLFOX/ XELOX behandelten Patienten betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 6,42 Monate (Minimum 0,1 Monate, Maximum 33,2 Monate) und zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts 6,83 Monate (Minimum 0,1, Maximum 42,9 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 11,60 Monate (Minimum 0,1 Monate, Maximum 33,5 Monate) und zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts 13,42 Monate (Minimum 0,1 Monate, Maximum 45,5 Monate) (siehe Tabelle 4-21).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der EAC-Teilpopulation

Bei den mit Nivolumab + FOLFOX/ XELOX behandelten Patienten betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 7,96 Monate (Minimum 0,1 Monate, Maximum 24,4 Monate) und zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts 8,31 Monate (Minimum 0,1, Maximum 28,9 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 12,52 Monate (Minimum 0,9 Monate, Maximum 35,0 Monate und zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts 15,91 Monate (Minimum 0,9 Monate, Maximum 47,1 Monate) (siehe Tabelle 4-21).

Bei den mit FOLFOX/ XELOX behandelten Patienten betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 5,11 Monate (Minimum 0,1 Monate, Maximum 23,5 Monate) und zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts 5,55 Monate (Minimum 0,1, Maximum 35,6 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 10,83 Monate (Minimum 1,3 Monate, Maximum 27,0 Monate) und zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts 12,84 Monate (Minimum 1,3 Monate, Maximum 37,4 Monate) (siehe Tabelle 4-21).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer populationsübergreifend

Populations- und gruppenübergreifend setzte sich die Beobachtungsdauer für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS und die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus der angegebenen Behandlungsdauer plus längerer Nachbeobachtung im OS Follow-Up (siehe Tabelle 4-20) zusammen. Die Beobachtungsdauer für UE betrug die angegebene Behandlungsdauer plus 100 Tage Nachbeobachtung.

Patientenrelevante Endpunkte:

- Gesamtüberleben (OS)
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga
- Verträglichkeit

Patientencharakteristika:

Hinsichtlich der Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-13) war die Magenkarzinom-Teilpopulation mit der PD-L1-positiv-Population vergleichbar und die kleine EAC-Teilpopulation weitgehend vergleichbar. Innerhalb der Populationen waren die beiden Behandlungsarme in der PD-L1-positiv-Population und Magenkarzinom-Teilpopulation vergleichbar und in der EAC-Teilpopulation weitgehend vergleichbar hinsichtlich der Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-13). Die Patienten der PD-L1-positiv-Population waren im Durchschnitt rund 61 Jahre alt, ca. 71 % waren männlich und ca. 69 % der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von CA209-649 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie CA209-649 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studie wurde u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 47 % der randomisierten Patienten in den beiden relevanten Behandlungsarmen) und ca. 69 % zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“.

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 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-649	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer interaktiven Antworttechnologie (Interactive Response Technology, IRT) durchgeführt. Es handelte sich um eine offene Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga	Verträglichkeit ⁽¹⁾
CA209-649	ja	ja	ja	ja
(1) Dargestellt als UE-Hauptkategorien (jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad ≥ 3 , schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE)				

4.3.1.3.1 Endpunkte – CA209-649

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind 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 PD-L1-positiv-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 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
CA209-649	<p>Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Kontaktzeitpunkt oder zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. Komparator mittels eines Cox-Modells herangezogen. Die PD-L1-positiv-Population wurde stratifiziert ausgewertet, Teilpopulationen unstratifiziert (Abschnitt 4.2.5.2). Zusätzlich wurden das mediane Überleben und die Überlebensraten gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten der jeweiligen Population nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) ein.</p> <p>Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Objektive Ansprechrate (ORR) inkl. Dauer des Ansprechens (DOR)

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-649	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller randomisierter Patienten der jeweiligen Population nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Nur zwischen 33 % bis 50 % der Patienten erhielt eine systemische Folgetherapie (PD-L1-positiv-Population: 36,8 % vs. 40,9 %,

Magenkarzinom-Teilpopulation: 36,7 % vs. 39,0 %, EAC-Teilpopulation: 37,5 % vs. 53,2 % für Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. Vergleichstherapie). Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Zudem gab es bis zum Studienende kein geplantes Cross-over. In der Gesamtschau beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht; das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-27: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)

Folgetherapie	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 473 ⁽¹⁾	FOLFOX/ XELOX N = 482 ⁽¹⁾
	n (%) ⁽²⁾	n (%) ⁽²⁾
Patienten mit Folgetherapien (%) ⁽³⁾	195 (41,2)	206 (42,7)
Nachfolgende Radiotherapie (%)	26 (5,5)	28 (5,8)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff (%)	12 (2,5)	7 (1,5)
Nachfolgende systemische Therapie	174 (36,8)	197 (40,9)
• Nachfolgende Immuntherapie	10 (2,1)	45 (9,3)
○ Anti-PD-1	9 (1,9)	40 (8,3)
▪ Nivolumab	6 (1,3)	17 (3,5)
▪ Pembrolizumab	2 (0,4)	21 (4,4)
▪ Toripalimab	1 (0,2)	2 (0,4)
○ Anti-PD-L1	0	4 (0,8)
▪ Atezolizumab	0	4 (0,8)
○ Andere Immuntherapie	1 (0,2)	2 (0,4)
▪ experimenteller immunmodulierender Wirkstoff	1 (0,2)	0
▪ experimentelle Immuntherapie	0	1 (0,2)
▪ Tumornekrosefaktor	0	1 (0,2)
• Zielgerichtete Therapie	69 (14,6)	74 (15,4)
○ Aflibercept	1 (0,2)	0
○ Apatinib	10 (2,1)	17 (3,5)
○ Bevacizumab	0	2 (0,4)
○ Cabozantinib	0	1 (0,2)
○ Crenolanib	1 (0,2)	0
○ Crizotinib	0	1 (0,2)
○ Endostar	0	1 (0,2)
○ Erdafitinib	1 (0,2)	0
○ Ibrutinib	1 (0,2)	1 (0,2)
○ Olaparib	1 (0,2)	0
○ Ramucirumab	53 (11,2)	50 (10,4)
○ Regorafenib	0	1 (0,2)

Folgetherapie	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 473⁽¹⁾	FOLFOX/ XELOX N = 482⁽¹⁾
	n (%)⁽²⁾	n (%)⁽²⁾
○ Selumetinib	0	1 (0,2)
○ Trastuzumab	5 (1,1)	4 (0,8)
• Andere systemische Krebstherapie – experimentelle Wirkstoffe	18 (3,8)	22 (4,6)
○ Experimenteller antineoplastischer Wirkstoff	18 (3,8)	22 (4,6)
• Andere systemische Krebstherapie – Chemotherapie	169 (35,7)	187 (38,8)
○ Antineoplastikum	3 (0,6)	0
○ Capecitabin	19 (4,0)	14 (2,9)
○ Carboplatin	5 (1,1)	4 (0,8)
○ Cisplatin	10 (2,1)	13 (2,7)
○ Docetaxel	12 (2,5)	18 (3,7)
○ Doxorubicin	0	1 (0,2)
○ Epirubicin	0	2 (0,4)
○ Etoposid	1 (0,2)	1 (0,2)
○ Floxuridin	0	1 (0,2)
○ Fluoropyrimidin	0	1 (0,2)
○ Fluorouracil	49 (10,4)	70 (14,5)
○ S-1	9 (1,9)	15 (3,1)
○ Pflanzliche Anti-Krebs-Mittel	0	1 (0,2)
○ Irinotecan	58 (12,3)	76 (15,8)
○ Methotrexat	1 (0,2)	0
○ Oxaliplatin	20 (4,2)	31 (6,4)
○ Paclitaxel	95 (20,1)	109 (22,6)
○ Raltitrexed	3 (0,6)	6 (1,2)
○ Tegafur	1 (0,2)	1 (0,2)
○ Temozolomid	0	1 (0,2)
○ Tipiracil/Trifluridin	1 (0,2)	2 (0,4)
○ Tipiracil	0	1 (0,2)
• Nicht zugewiesen	40 (8,5)	60 (12,4)

Nivo = Nivolumab; PD-1 = Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1

(1) Alle randomisierten Patienten (ITT-Population).
(2) Prozentangaben basierend auf der ITT-Population.
(3) Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.

Tabelle 4-28: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)

Folgetherapie	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 417⁽¹⁾	FOLFOX/ XELOX N = 420⁽¹⁾
	n (%)⁽²⁾	n (%)⁽²⁾
Patienten mit Folgetherapien (%) ⁽³⁾	169 (40,5)	172 (41,0)
Nachfolgende Radiotherapie (%)	18 (4,3)	21 (5,0)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff (%)	11 (2,6)	6 (1,4)
Nachfolgende systemische Therapie (%)	153 (36,7)	164 (39,0)
• Nachfolgende Immuntherapie	9 (2,2)	38 (9,0)
○ Anti-PD1	9 (2,2)	33 (7,9)
▪ Nivolumab	6 (1,4)	16 (3,8)
▪ Pembrolizumab	2 (0,5)	15 (3,6)
▪ Toripalimab	1 (0,2)	2 (0,5)
○ Anti-PD-L1	0	4 (1,0)
▪ Atezolizumab	0	4 (1,0)
○ Andere Immuntherapie	0	2 (0,5)
▪ experimentelle Immuntherapie	0	1 (0,2)
▪ Tumornekrosefaktor	0	1 (0,2)
• Zielgerichtete Therapie	62 (14,9)	65 (15,5)
○ Aflibercept	1 (0,2)	0
○ Apatinib	10 (2,4)	17 (4,0)
○ Bevacizumab	0	2 (0,5)
○ Cabozantinib	0	1 (0,2)
○ Crenolanib	1 (0,2)	0
○ Crizotinib	0	1 (0,2)
○ Endostar	0	1 (0,2)
○ Erdafitinib	1 (0,2)	0
○ Ibrutinib	1 (0,2)	1 (0,2)
○ Ramucirumab	46 (11,0)	41 (9,8)
○ Regorafenib	0	1 (0,2)
○ Selumetinib	0	1 (0,2)
○ Trastuzumab	5 (1,2)	4 (1,0)
• Andere Systemische Krebstherapie – experimentelle Wirkstoffe	17 (4,1)	21 (5,0)
○ Experimenteller antineoplastischer Wirkstoff	17 (4,1)	21 (5,0)
• Andere systemische Krebstherapie – Chemotherapie	150 (36,0)	156 (37,1)
○ Antineoplastikum	3 (0,7)	0
○ Capecitabin	19 (4,6)	10 (2,4)
○ Carboplatin	2 (0,5)	2 (0,5)

Folgetherapie	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 417⁽¹⁾	FOLFOX/ XELOX N = 420⁽¹⁾
	n (%)⁽²⁾	n (%)⁽²⁾
○ Cisplatin	10 (2,4)	11 (2,6)
○ Docetaxel	12 (2,9)	14 (3,3)
○ Doxorubicin	0	1 (0,2)
○ Epirubicin	0	2 (0,5)
○ Etoposid	1 (0,2)	1 (0,2)
○ Floxuridin	0	1 (0,2)
○ Fluoropyrimidin	0	1 (0,2)
○ Fluorouracil	40 (9,6)	56 (13,3)
○ S-1	9 (2,2)	15 (3,6)
○ Pflanzliche Anti-Krebs-Mittel	0	1 (0,2)
○ Irinotecan	49 (11,8)	64 (15,2)
○ Methotrexat	1 (0,2)	0
○ Oxaliplatin	18 (4,3)	26 (6,2)
○ Paclitaxel	82 (19,7)	93 (22,1)
○ Raltitrexed	3 (0,7)	6 (1,4)
○ Tegafur	1 (0,2)	1 (0,2)
○ Temozolomid	0	1 (0,2)
○ Tipiracil/Trifluridin	1 (0,2)	2 (0,5)
○ Tipiracil	0	1 (0,2)
• Nicht zugewiesen	32 (7,7)	47 (11,2)

Nivo = Nivolumab; PD-1 = Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1

(1) Alle randomisierten Patienten (ITT-Population).
(2) Prozentangaben basierend auf der ITT-Population.
(3) Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.

Tabelle 4-29: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-649 (EAC-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)

Folgetherapie	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 56⁽¹⁾	FOLFOX/ XELOX N = 62⁽¹⁾
	n (%)⁽²⁾	n (%)⁽²⁾
Patienten mit Folgetherapien (%) ⁽³⁾	26 (46,4)	34 (54,8)
Nachfolgende Radiotherapie (%)	8 (14,3)	7 (11,3)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff (%)	1 (1,8)	1 (1,6)
Nachfolgende systemische Therapie (%)	21 (37,5)	33 (53,2)
• Nachfolgende Immuntherapie	1 (1,8)	7 (11,3)
○ Anti-PD-1	0	7 (11,3)
▪ Nivolumab	0	1 (1,6)
▪ Pembrolizumab	0	6 (9,7)
○ Andere Immuntherapie	1 (1,8)	0
▪ Experimentelle Immuntherapie	1 (1,8)	0
• Zielgerichtete Therapie	7 (12,5)	9 (14,5)
○ Olaparib	1 (1,8)	0
○ Ramucirumab	7 (12,5)	9 (14,5)
• Andere systemische Krebstherapie – experimentelle Wirkstoffe	1 (1,8)	1 (1,6)
○ Experimenteller antineoplastischer Wirkstoff	1 (1,8)	1 (1,6)
• Andere systemische Krebstherapie – Chemotherapie	19 (33,9)	31 (50,0)
○ Capecitabin	0	4 (6,5)
○ Carboplatin	3 (5,4)	2 (3,2)
○ Cisplatin	0	2 (3,2)
○ Docetaxel	0	4 (6,5)
○ Fluorouracil	9 (16,1)	14 (22,6)
○ Irinotecan	9 (16,1)	12 (19,4)
○ Oxaliplatin	2 (3,6)	5 (8,1)
○ Paclitaxel	13 (23,2)	16 (25,8)
• Nicht Zugewiesen	8 (14,3)	13 (21,0)
Nivo = Nivolumab; PD-1 = Programmed Cell Death Protein-1		
(1) Alle randomisierten Patienten (ITT-Population).		
(2) Prozentangaben basierend auf der ITT-Population.		
(3) Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.		

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

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)

Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	HR ⁽²⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
3. Datenschnitt vom Juli 2021 ⁽⁴⁾										
473	363 (76,7)	110 (23,3)	14,39 (13,08; 16,23)	482	416 (86,3)	66 (13,7)	11,10 (10,02; 12,09)	0,699 (0,605; 0,806)	<0,0001	3,29
1. Datenschnitt vom Juli 2020 ⁽⁴⁾										
473	309 (65,3)	164 (34,7)	14,39 (13,11; 16,23)	482	362 (75,1)	120 (24,9)	11,10 (10,02; 12,09)	0,714 (0,611; 0,833)	<0,0001	3,29
AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab										
<p>(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.</p> <p>(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.</p> <p>(4) Die Zeitpunkte des Database Lock sind angegeben.</p>										

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation)

Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	HR ⁽²⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
3. Datenschnitt vom Juli 2021 ⁽⁴⁾										
417	319 (76,5)	98 (23,5)	14,46 (13,14; 16,33)	420	362 (86,2)	58 (13,8)	11,10 (9,99; 12,48)	0,681 (0,585; 0,792)	<0,0001	3,36
1. Datenschnitt vom Juli 2020 ⁽⁴⁾										
417	272 (65,2)	145 (34,8)	14,82 (13,14; 16,46)	420	316 (75,2)	104 (24,8)	11,10 (9,99; 12,52)	0,690 (0,586; 0,812)	<0,0001	3,72
AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab										
(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.										
(2) Unstratifiziertes Cox-Modell.										
(3) Unstratifizierter Log-rank Test.										
(4) Die Zeitpunkte des Database Lock sind angegeben.										

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation)

Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	HR ⁽²⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
3. Datenschnitt vom Juli 2021 ⁽⁴⁾										
56	44 (78,6)	12 (21,4)	11,24 (8,57; 21,22)	62	54 (87,1)	8 (12,9)	11,27 (8,48; 12,91)	0,734 (0,491; 1,097)	0,1291	-0,03
1. Datenschnitt vom Juli 2020 ⁽⁴⁾										
56	37 (66,1)	19 (33,9)	11,24 (8,38; 16,79)	62	46 (74,2)	16 (25,8)	11,27 (8,48; 12,91)	0,784 (0,506; 1,214)	0,2725	-0,03
AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab										
(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (2) Unstratifiziertes Cox-Modell. (3) Unstratifizierter Log-rank Test. (4) Die Zeitpunkte des Database Lock sind angegeben.										

Für den Endpunkt Gesamtüberleben sind die Ergebnisse der geplanten finalen Analyse (3. Datenschnitt vom Juli 2021) relevant. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in CA209-649 sowohl für die PD-L1-positiv-Population als auch die Magenkarzinom-Teilpopulation ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX: 0,70 (95 %-KI: 0,61; 0,81), $p < 0,0001$ bzw. 0,68 (95 %-KI: 0,59; 0,79), $p < 0,0001$. Dies bedeutet eine Reduktion des Sterberisikos durch Nivolumab + FOLFOX/ XELOX um 30 % bzw. 32 % gegenüber FOLFOX/ XELOX (Tabelle 4-30, Tabelle 4-31). Für die EAC-Teilpopulation, die lediglich 12 % der PD-L1-positiv-Population umfasst, zeigte sich ein deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX: 0,73 (95 %-KI: 0,49; 1,10), $p = 0,1291$ (Tabelle 4-32).

Dieser deutliche Trend wird untermauert durch die Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation und der Magenkarzinom-Teilpopulation sowie der PD-L1-positiv-Population.

Die mediane Überlebenszeit war sowohl für die PD-L1-positiv-Population als auch die Magenkarzinom-Teilpopulation in der Gruppe Nivolumab + FOLFOX/ XELOX statistisch signifikant länger als in der FOLFOX/ XELOX-Gruppe: 14,39 Monate (95 %-KI: 13,08; 16,23) vs. 11,10 Monate (95 %-KI: 10,02; 12,09) bzw. 14,46 Monate (95 %-KI: 13,14; 16,33) vs. 11,10 Monate (95 %-KI: 9,99; 12,48). Die Patienten in der Gruppe Nivolumab + FOLFOX/ XELOX wiesen daher im Median einen Überlebensvorteil von 3,29 bzw. 3,36 Monaten gegenüber den Patienten unter FOLFOX/ XELOX auf, wie der jeweiligen Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) in CA209-649 zu entnehmen ist (Abbildung 2, Abbildung 3). Für die EAC-Teilpopulation, die lediglich 12 % der PD-L1-positiv-Population umfasst, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und FOLFOX/ XELOX: 11,24 Monate (95 %-KI: 8,57; 21,22) vs. 11,27 Monate (95 %-KI: 8,48; 12,91), wie der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) in CA209-649 zu entnehmen ist (Abbildung 4).

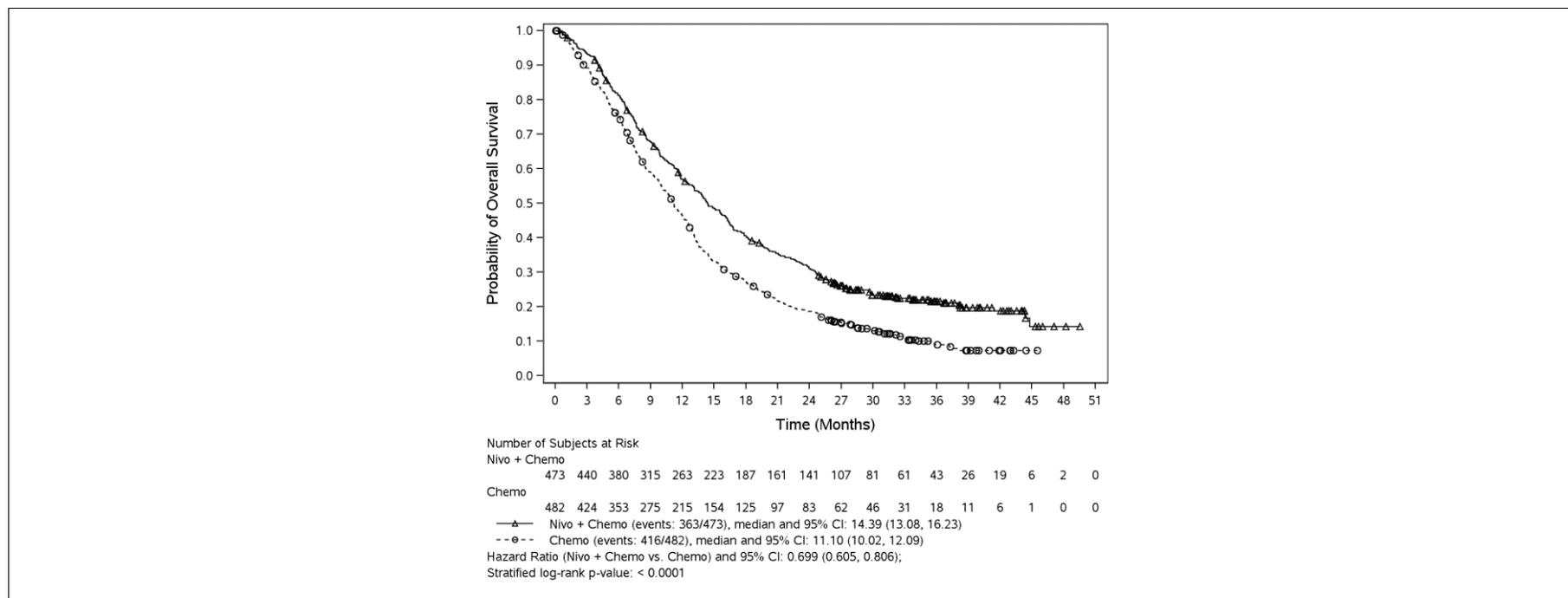


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)

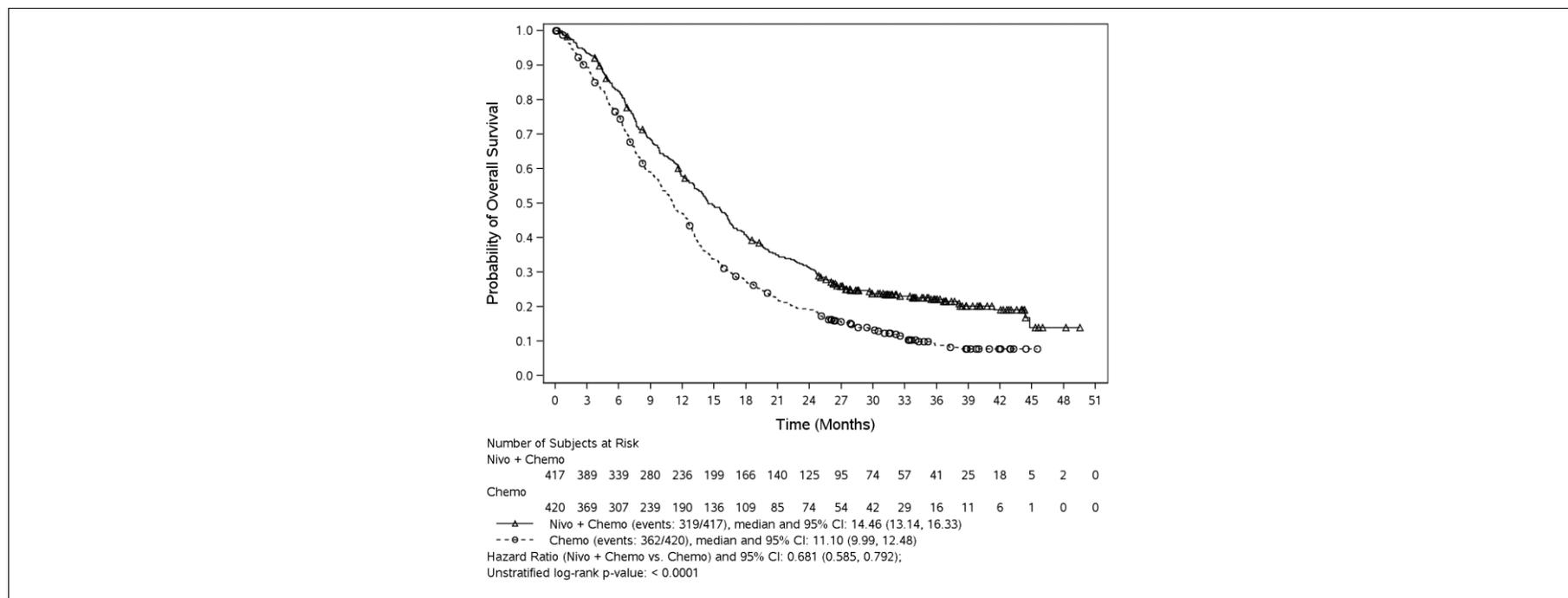


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)

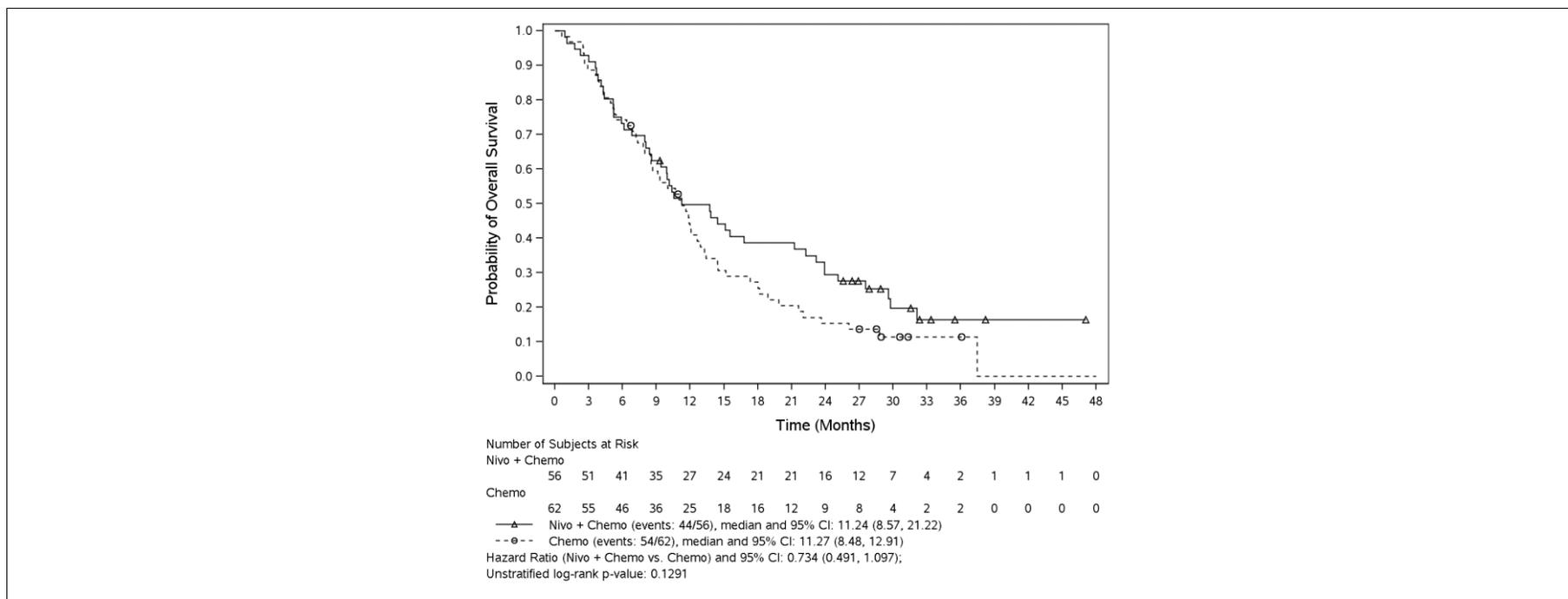


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)

Bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten 36-Monats-Überlebensraten zeigte sich in CA209-649 sowohl für die PD-L1-positiv-Population als auch die Magenkarzinom-Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (Tabelle 4-33, Tabelle 4-34): Die 36-Monats-Überlebensrate war mit 21,6 % (95 %-KI: 17,8 %; 25,6 %) bzw. 22,2 % (95 %-KI: 18,1 %; 26,5 %) in der Nivolumab + FOLFOX/ XELOX-Gruppe 2,4-mal bzw. 2,5-mal so hoch wie diejenige für FOLFOX/ XELOX mit 9,0 % (95 %-KI: 6,2 %; 12,2 %) bzw. 8,8 % (95 %-KI: 6,0 %; 12,3 %). Für die EAC-Teilpopulation, die lediglich 12 % der PD-L1-positiv-Population umfasst, zeigte sich ein deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (Tabelle 4-35): Die 36-Monats-Überlebensrate war mit 16,4 % (95 %-KI: 7,2 %; 28,9 %) in der Nivolumab + FOLFOX/ XELOX-Gruppe 1,4-mal so hoch wie diejenige für FOLFOX/ XELOX mit 11,4 % (95 %-KI: 4,7 %; 21,2 %). Dieser deutliche Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX wird

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

untermauert durch die Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation und der Magenkarzinom-Teilpopulation sowie der PD-L1-positiv-Population.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)

Erhebungszeitpunkte	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 473 Überlebensrate in % (95 %-KI)⁽¹⁾	FOLFOX/ XELOX N = 482 Überlebensrate in % (95 %-KI)⁽¹⁾
6 Monate	81,3 (77,5; 84,5)	74,9 (70,8; 78,6)
12 Monate	57,0 (52,4; 61,3)	46,4 (41,8; 50,9)
18 Monate	40,7 (36,2; 45,1)	27,5 (23,5; 31,6)
24 Monate	31,0 (26,8; 35,3)	18,6 (15,2; 22,3)
36 Monate	21,6 (17,8; 25,6)	9,0 (6,2; 12,2)

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab

(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)

Erhebungszeitpunkte	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 417 Überlebensrate in % (95 %-KI)⁽¹⁾	FOLFOX/ XELOX N = 420 Überlebensrate in % (95 %-KI)⁽¹⁾
6 Monate	82,4 (78,3; 85,7)	75,1 (70,6; 79,0)
12 Monate	58,0 (53,0; 62,6)	47,0 (42,0; 51,7)
18 Monate	40,9 (36,2; 45,7)	27,6 (23,3; 32,0)
24 Monate	31,2 (26,8; 35,8)	19,1 (15,4; 23,1)
36 Monate	22,2 (18,1; 26,5)	8,8 (6,0; 12,3)

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

Erhebungszeitpunkte	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 417 Überlebensrate in % (95 %-KI)⁽¹⁾	FOLFOX/ XELOX N = 420 Überlebensrate in % (95 %-KI)⁽¹⁾
KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab		
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern		

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation; 3. Datenschnitt vom Juli 2021)

Erhebungszeitpunkte	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 56 Überlebensrate in % (95 %-KI)⁽¹⁾	FOLFOX/ XELOX N = 62 Überlebensrate in % (95 %-KI)⁽¹⁾
6 Monate	73,2 (59,6; 82,9)	74,2 (61,4; 83,3)
12 Monate	49,6 (35,9; 61,9)	42,6 (30,0; 54,6)
18 Monate	38,6 (25,9; 51,1)	27,2 (16,7; 38,9)
24 Monate	29,4 (18,1; 41,7)	15,3 (7,6; 25,6)
36 Monate	16,4 (7,2; 28,9)	11,4 (4,7; 21,2)
KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab		
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern		

Zusatzanalysen

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigte sich in CA209-649 sowohl für die PD-L1-positiv-Population als auch die Magenkarzinom-Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX im Vergleich zu FOLFOX/ XELOX: HR für Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX: 0,69 (95 %-KI: 0,59; 0,79), $p < 0,0001$ bzw. 0,69 (95 %-KI: 0,59; 0,80), $p < 0,0001$ (Abbildung 5, Abbildung 6). Für die EAC-Teilpopulation, die lediglich 12 % der PD-L1-positiv-Population umfasst, zeigte sich ein deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR für Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX: 0,74 (95 %-KI: 0,49; 1,12), $p = 0,0654$ (Abbildung 7). Dieser deutliche Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX wird untermauert durch die Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation und der Magenkarzinom-Teilpopulation sowie der PD-L1-positiv-Population.

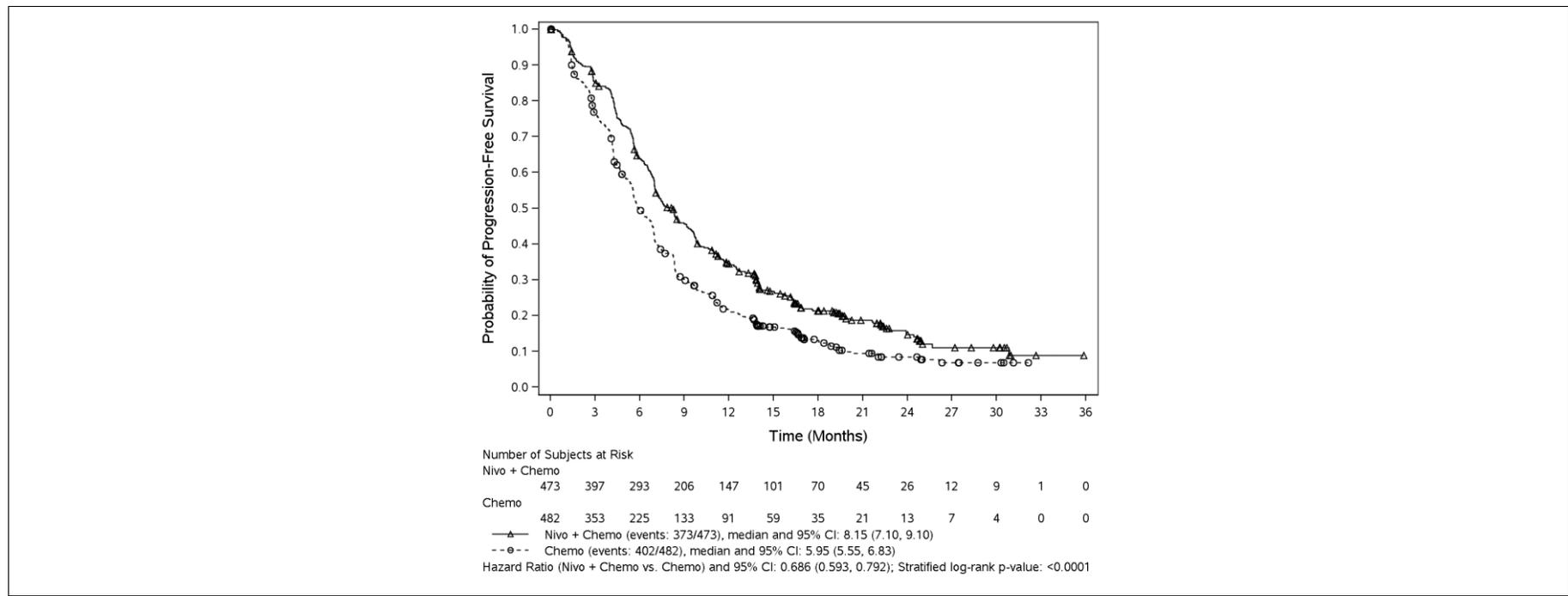


Abbildung 5: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)

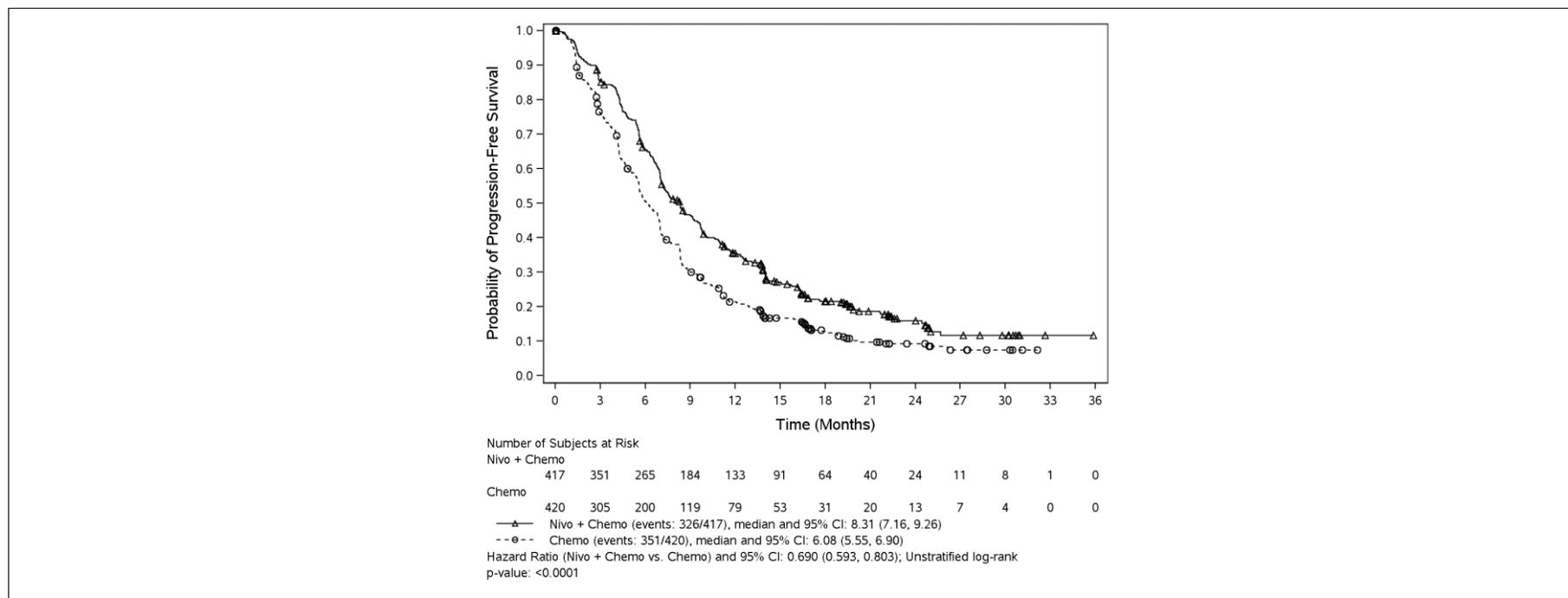


Abbildung 6: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation)

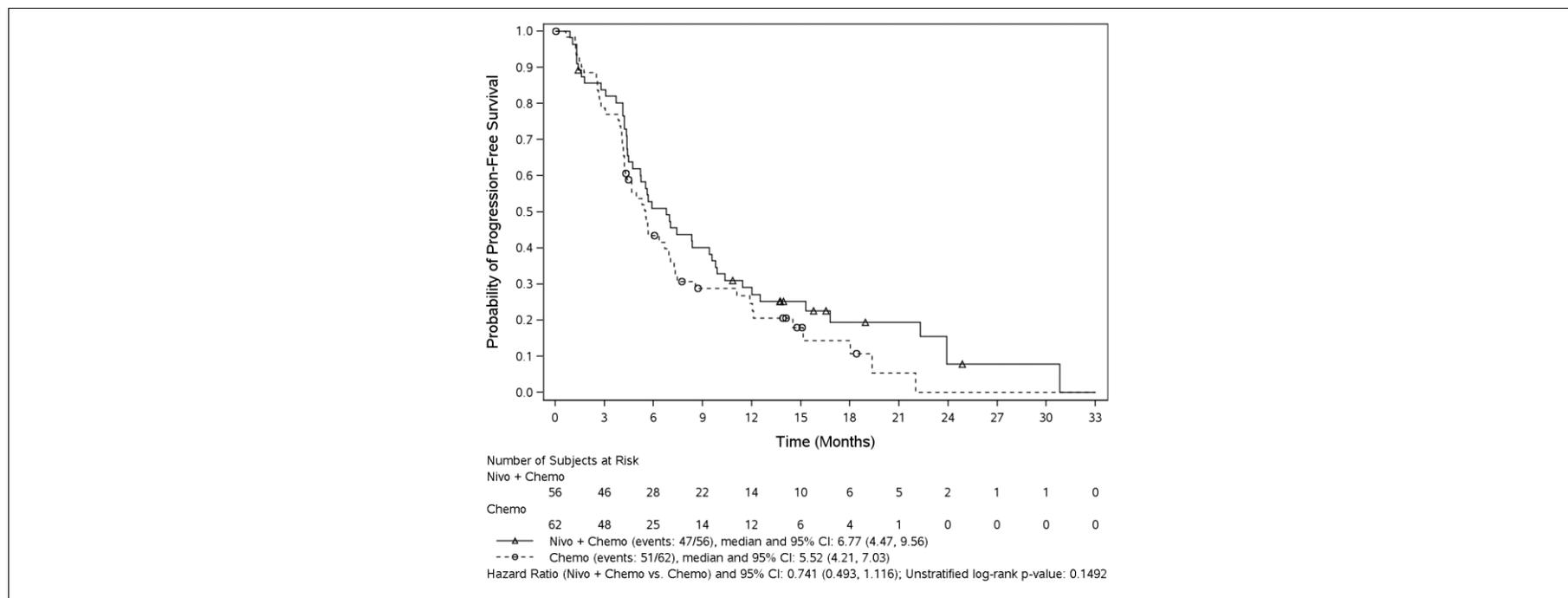


Abbildung 7: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation)

Zusatzanalyse 2: Bestes Ansprechen (BOR) und Dauer des Ansprechens (DOR)**Bestes Ansprechen (BOR)**

Die Zusatzanalysen zum Ansprechen untermauern die Ergebnisse zum Gesamtüberleben. So zeigte sich für die BICR-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) in CA209-649 sowohl für die PD-L1-positiv-Population als auch die Magenkarzinom-Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX gegenüber FOLFOX/ XELOX: 50,1 % (95 %-KI: 45,5 %; 54,7 %) vs. 38,2 % (95 %-KI: 33,8 %; 42,7 %) bzw. 49,9 % (95 %-KI: 45,0 %; 54,8 %) vs. 37,1 % (95 %-KI: 32,5 %; 42,0 %) (Tabelle 4-36, Tabelle 4-37). Für die EAC-Teilpopulation, die lediglich 12 % der PD-L1-positiv-Population umfasst, zeigte sich ein deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX gegenüber FOLFOX/ XELOX: 51,8 % (95 %-KI: 38,0 %; 65,3 %) vs. 45,2 % (95 %-KI: 32,5 %; 58,3 %) (Tabelle 4-38). Dieser deutliche Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX wird untermauert durch die Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation und der Magenkarzinom-Teilpopulation sowie der PD-L1-positiv-Population.

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

Tabelle 4-36: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zum BICR-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 473 n (%)	FOLFOX/ XELOX N = 482 n (%)
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)⁽¹⁾:		
Komplettes Ansprechen (CR)	55 (11,6)	34 (7,1)
Partielles Ansprechen (PR)	182 (38,5)	150 (31,1)
Stabile Erkrankung (SD)	168 (35,5)	193 (40,0)
Progression (PD)	33 (7,0)	43 (8,9)
Nicht bestimmbar	34 (7,2)	58 (12,0)
Nicht berichtet	1 (0,2)	4 (0,8)
Objektive Ansprechrte (ORR)⁽²⁾ (95 %-KI)⁽³⁾	237/473 (50,1%) (45,5; 54,7)	184/482 (38,2%) (33,8; 42,7)
<p>BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = Komplettes Ansprechen; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; ORR = Objektive Ansprechrte; PD = Progression; PR = Partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = Stabile Erkrankung</p> <p>(1) Lt. RECIST Version 1.1; Ansprechen muss bestätigt sein. (2) Objektive Ansprechrte (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR). (3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.</p>		

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

Tabelle 4-37: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zum BICR-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation)

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 417 n (%)	FOLFOX/ XELOX N = 420 n (%)
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)⁽¹⁾:		
Komplettes Ansprechen (CR)	53 (12,7)	29 (6,9)
Partielles Ansprechen (PR)	155 (37,2)	127 (30,2)
Stabile Erkrankung (SD)	150 (36,0)	172 (41,0)
Progression (PD)	28 (6,7)	38 (9,0)
Nicht bestimmbar	30 (7,2)	51 (12,1)
Nicht berichtet	1 (0,2)	3 (0,7)
Objektive Ansprechrte (ORR)⁽²⁾ (95 %-KI) ⁽³⁾	208/417 (49,9%) (45,0; 54,8)	156/420 (37,1%) (32,5; 42,0)
<p>BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = Komplettes Ansprechen; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; ORR = Objektive Ansprechrte; PD = Progression; PR = Partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = Stabile Erkrankung</p> <p>(1) Lt. RECIST Version 1.1; Ansprechen muss bestätigt sein. (2) Objektive Ansprechrte (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR). (3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.</p>		

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

Tabelle 4-38: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zum BICR-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation)

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 56 n (%)	FOLFOX/ XELOX N = 62 n (%)
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)⁽¹⁾:		
Komplettes Ansprechen (CR)	2 (3,6)	5 (8,1)
Partielles Ansprechen (PR)	27 (48,2)	23 (37,1)
Stabile Erkrankung (SD)	18 (32,1)	21 (33,9)
Progression (PD)	5 (8,9)	5 (8,1)
Nicht bestimmbar	4 (7,1)	7 (11,3)
Nicht berichtet	0	1 (1,6)
Objektive Ansprechrates (ORR)⁽²⁾ (95 %-KI) ⁽³⁾	29/56 (51,8%) (38,0; 65,3)	28/62 (45,2%) (32,5; 58,3)
<p>BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = Komplettes Ansprechen; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; ORR = Objektive Ansprechrates; PD = Progression; PR = Partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = Stabile Erkrankung</p> <p>(1) Lt. RECIST Version 1.1; Ansprechen muss bestätigt sein. (2) Objektive Ansprechrates (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR). (3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.</p>		

Dauer des Ansprechens (DOR)

Zudem hielt das Ansprechen auf die Therapie unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX länger an. So zeigte sich für die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) in CA209-649 zum 1. Datenschnitt mit einer Nachverfolgung der Patienten von über einem Jahr sowohl für die PD-L1-positiv-Population als auch die Magenkarzinom-Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX gegenüber FOLFOX/ XELOX: 9,49 Monate (95 %-KI: 8,08; 11,86) vs. 6,93 Monate (95 %-KI: 5,62; 7,85) bzw. 9,72 Monate (95 %-KI: 8,25; 12,45) vs. 6,97 Monate (95 %-KI: 5,65; 7,85) wie Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40 zu entnehmen ist; somit verlängerte

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

Nivolumab + FOLFOX/ XELOX die mediane DOR um 2,56 Monate bzw. 2,75 Monate gegenüber FOLFOX/ XELOX. Für die EAC-Teilpopulation, die lediglich 12 % der PD-L1-positiv-Population umfasst, zeigte sich ein deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX gegenüber FOLFOX/ XELOX: 6,93 Monate (95 %-KI: 5,32; 11,30) vs. 4,96 Monate (95 %-KI: 3,02; 16,82) (Tabelle 4-41); somit verlängerte Nivolumab + FOLFOX/ XELOX die mediane DOR um 1,97 Monate gegenüber FOLFOX/ XELOX. Dieser deutliche Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX wird untermauert durch die Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation und der Magenkarzinom-Teilpopulation sowie der PD-L1-positiv-Population.

Tabelle 4-39: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)

Dauer des Ansprechens (DOR) in Monaten	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 237	FOLFOX/ XELOX N = 184
Min, Max ⁽¹⁾	1,1+; 29,6+	1,2+; 30,8+
Median (95 %-KI) ⁽²⁾	9,49 (8,08; 11,86)	6,93 (5,62; 7,85)
Patienten mit Ereignis ⁽³⁾ / Patienten mit Ansprechen (%) ⁽⁴⁾	149/237 (62,9)	129/184 (70,1)
<p>DOR = Dauer des Ansprechens; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit komplettem und partiellem Ansprechen; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</p> <p>(1) + zeigt zensierte Werte an. (2) Basierend auf Kaplan-Meier-Methode. Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Ein Ereignis ist entweder eine nach RECIST v1.1 objektiv dokumentierte Progression oder Tod jeglicher Ursache. (4) Patienten mit Ansprechen werden ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) bzw. partiellem Ansprechen (PR) (= ORR).</p>		

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

Tabelle 4-40: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation)

Dauer des Ansprechens (DOR) in Monaten	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 208	FOLFOX/ XELOX N = 156
Min, Max ⁽¹⁾	1,1+; 29,6+	1,3+; 30,8+
Median (95 %-KI) ⁽²⁾	9,72 (8,25; 12,45)	6,97 (5,65; 7,85)
Patienten mit Ereignis ⁽³⁾ / Patienten mit Ansprechen (%) ⁽⁴⁾	130/208 (62,5)	114/156 (73,1)
<p>DOR = Dauer des Ansprechens; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit komplettem und partiellem Ansprechen; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</p> <p>(1) + zeigt zensierte Werte an. (2) Basierend auf Kaplan-Meier-Methode. Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Ein Ereignis ist entweder eine nach RECIST v1.1 objektiv dokumentierte Progression oder Tod jeglicher Ursache. (4) Patienten mit Ansprechen werden ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) bzw. partiellem Ansprechen (PR) (= ORR).</p>		

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

Tabelle 4-41: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation)

Dauer des Ansprechens (DOR) in Monaten	Nivo+ FOLFOX/ XELOX N = 29	FOLFOX/ XELOX N = 28
Min, Max ⁽¹⁾	2,1+; 29,2	1,2+; 17,0+
Median (95 %-KI) ⁽²⁾	6,93 (5,32; 11,30)	4,96 (3,02; 16,82)
Patienten mit Ereignis ⁽³⁾ / Patienten mit Ansprechen (%) ⁽⁴⁾	19/29 (65,5)	15/28 (53,6)
<p>DOR = Dauer des Ansprechens; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit komplettem und partiellem Ansprechen; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</p> <p>(1) + zeigt zensierte Werte an. (2) Basierend auf Kaplan-Meier-Methode. Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Ein Ereignis ist entweder eine nach RECIST v1.1 objektiv dokumentierte Progression oder Tod jeglicher Ursache. (4) Patienten mit Ansprechen werden ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) bzw. partiellem Ansprechen (PR) (= ORR).</p>		

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

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt
 Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-649). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

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

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
CA209-649	<p data-bbox="423 347 2013 411">Bewertung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS, einer Subskala (Domäne) des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens</p> <p data-bbox="423 416 2013 480">Die Änderung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul data-bbox="472 485 2013 580" style="list-style-type: none"> • Alle 6 Wochen nach der Ausgangserhebung (Baseline) während der Therapie sowie im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1, 30 Tage nach der letzten Dosis, und Follow-up 2, 84 Tage nach Follow-up 1) und danach zum Zeitpunkt der Überlebensvisiten alle 3 Monate nach Follow-up 2. <p data-bbox="423 585 2013 713">Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm (validierte MID) wurde ermittelt. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab + FOLFOX/XELOX vs. Komparator mittels eines Cox-Modells herangezogen. Die PD-L1-positiv-Population wurde stratifiziert ausgewertet, Teilpopulationen unstratifiziert (Abschnitt 4.2.5.2). Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p data-bbox="423 718 2013 935">Die dauerhafte Verschlechterung ist definiert als Verschlechterung um mindestens das Responsekriterium ausgehend vom Ausgangswert und ohne anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb des Responsekriteriums. Patienten, für die nach der ersten Verschlechterung keine Daten mehr vorlagen, wurden konservativ als dauerhaft verschlechtert gewertet und nicht zensiert. Konkret bedeutet das Vorliegen einer dauerhaften Verschlechterung somit, dass nach der ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle in allen weiteren Folgerhebungen weiterhin eine klinisch relevante Verschlechterung vorhanden ist oder in allen weiteren Folgerhebungen keine Daten mehr vorliegen. Die Patienten ohne dauerhafte Verschlechterung werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Bei Versterben ohne vorherige dauerhafte Verschlechterung werden die Patienten zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert.</p> <p data-bbox="423 940 2013 1003">Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten der jeweiligen Population nach dem ITT-Prinzip ein, die nach der Ausgangserhebung mindestens 1 weiteren Wert aufweisen.</p> <p data-bbox="423 1008 656 1040">Sensitivitätsanalysen</p> <ul data-bbox="472 1045 1272 1173" style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm (validierte MID) • Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn (MMRM) • Änderung zu Studienbeginn (MMRM): siehe separater Anhang 4-G <p data-bbox="423 1177 1585 1209">Analysen mit dem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite finden sich im separaten Anhang 4-G.</p>

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-649	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der EQ-5D ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die Berücksichtigungsanteile des EQ-5D-Fragebogens sind in Tabelle 4-44, Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46 beschrieben.

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

Tabelle 4-44: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn	413/473 (87,3)	392/482 (81,3)
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	31/473 (6,6)	39/482 (8,1)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn	39/473 (8,2)	75/482 (15,6)
Woche 1 (Studienbeginn)	442/473 (93,4)	443/482 (91,9)
Woche 7	384/422 (91,0)	353/393 (89,8)
Woche 13	342/386 (88,6)	277/329 (84,2)
Woche 19	290/337 (86,1)	200/258 (77,5)
Woche 25	248/286 (86,7)	162/193 (83,9)
Woche 31	215/238 (90,3)	123/151 (81,5)
Woche 37	187/210 (89,0)	96/120 (80,0)
Woche 43	154/178 (86,5)	78/93 (83,9)
Woche 49	136/159 (85,5)	57/67 (85,1)
Woche 55	114/140 (81,4)	54/62 (87,1)
Woche 61	102/125 (81,6)	43/52 (82,7)
Woche 67	87/99 (87,9)	32/38 (84,2)
Woche 73	71/83 (85,5)	27/31 (87,1)
Woche 79	57/71 (80,3)	20/23 (87,0)

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

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 85	51/60 (85,0)	15/17 (88,2)
Woche 91	43/48 (89,6)	14/15 (93,3)
Woche 97	37/43 (86,0)	11/11 (100,0)
Woche 103	27/30 (90,0)	9/9 (100,0)
Woche 109	6/8 (75,0)	7/7 (100,0)
Woche 115	6/6 (100,0)	6/7 (85,7)
Woche 121	4/4 (100,0)	5/5 (100,0)
Woche 127	4/4 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 133	3/3 (100,0)	1/2 (50,0)
Woche 139	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 145	N.A.	1/1 (100,0)
Follow-Up 1	223/342 (65,2)	243/372 (65,3)
Follow-Up 2	115/201 (57,2)	139/224 (62,1)
Überlebens-Follow-Up 1	71/124 (57,3)	69/140 (49,3)
Überlebens-Follow-Up 2	41/78 (52,6)	40/85 (47,1)
Überlebens-Follow-Up 3	27/41 (65,9)	25/50 (50,0)
Überlebens-Follow-Up 4	16/24 (66,7)	11/25 (44,0)
Überlebens-Follow-Up 5	10/13 (76,9)	8/13 (61,5)
Überlebens-Follow-Up 6	6/7 (85,7)	3/6 (50,0)
Überlebens-Follow-Up 7	2/3 (66,7)	2/2 (100,0)
Überlebens-Follow-Up 8	0/1 (0,0)	1/1 (100,0)

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

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions		
(1) Die Erhebung des EQ-5D zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben und in der Studie eingeschlossen ist (inklusive Follow-Up und Überlebens-Follow-Up).		
(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.		

Tabelle 4-45: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn	369/417 (88,5)	344/420 (81,9)
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	22/417 (5,3)	32/420 (7,6)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn	32/417 (7,7)	63/420 (15,0)
Woche 1 (Studienbeginn)	395/417 (94,7)	388/420 (92,4)
Woche 7	342/374 (91,4)	311/341 (91,2)
Woche 13	311/342 (90,9)	245/286 (85,7)
Woche 19	263/301 (87,4)	178/226 (78,8)

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

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 25	223/256 (87,1)	150/176 (85,2)
Woche 31	195/213 (91,5)	115/140 (82,1)
Woche 37	174/188 (92,6)	89/111 (80,2)
Woche 43	138/159 (86,8)	74/88 (84,1)
Woche 49	122/143 (85,3)	53/62 (85,5)
Woche 55	105/127 (82,7)	50/57 (87,7)
Woche 61	92/113 (81,4)	40/47 (85,1)
Woche 67	79/91 (86,8)	30/36 (83,3)
Woche 73	68/77 (88,3)	25/29 (86,2)
Woche 79	56/67 (83,6)	18/21 (85,7)
Woche 85	48/57 (84,2)	14/16 (87,5)
Woche 91	41/46 (89,1)	13/14 (92,9)
Woche 97	35/41 (85,4)	10/10 (100,0)
Woche 103	25/28 (89,3)	8/8 (100,0)
Woche 109	6/8 (75,0)	7/7 (100,0)
Woche 115	6/6 (100,0)	6/7 (85,7)
Woche 121	4/4 (100,0)	5/5 (100,0)
Woche 127	4/4 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 133	3/3 (100,0)	1/2 (50,0)
Woche 139	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 145	N.A.	1/1 (100,0)

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

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Follow-Up 1	204/302 (67,5)	214/322 (66,5)
Follow-Up 2	103/180 (57,2)	124/193 (64,2)
Überlebens-Follow-Up 1	65/108 (60,2)	60/119 (50,4)
Überlebens-Follow-Up 2	37/69 (53,6)	37/73 (50,7)
Überlebens-Follow-Up 3	24/37 (64,9)	24/42 (57,1)
Überlebens-Follow-Up 4	14/21 (66,7)	10/22 (45,5)
Überlebens-Follow-Up 5	9/12 (75,0)	7/11 (63,6)
Überlebens-Follow-Up 6	6/7 (85,7)	3/6 (50,0)
Überlebens-Follow-Up 7	2/3 (66,7)	2/2 (100,0)
Überlebens-Follow-Up 8	0/1 (0,0)	1/1 (100,0)
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions		
<p>(1) Die Erhebung des EQ-5D zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben und in der Studie eingeschlossen ist (inklusive Follow-Up und Überlebens-Follow-Up).</p> <p>(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.</p>		

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

Tabelle 4-46: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (EAC-Teilpopulation)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn	44/56 (78,6)	48/62 (77,4)
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	9/56 (16,1)	7/62 (11,3)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn	7/56 (12,5)	12/62 (19,4)
Woche 1 (Studienbeginn)	47/56 (83,9)	55/62 (88,7)
Woche 7	42/48 (87,5)	42/52 (80,8)
Woche 13	31/44 (70,5)	32/43 (74,4)
Woche 19	27/36 (75,0)	22/32 (68,8)
Woche 25	25/30 (83,3)	12/17 (70,6)
Woche 31	20/25 (80,0)	8/11 (72,7)
Woche 37	13/22 (59,1)	7/9 (77,8)
Woche 43	16/19 (84,2)	4/5 (80,0)
Woche 49	14/16 (87,5)	4/5 (80,0)
Woche 55	9/13 (69,2)	4/5 (80,0)
Woche 61	10/12 (83,3)	3/5 (60,0)
Woche 67	8/8 (100,0)	2/2 (100,0)
Woche 73	3/6 (50,0)	2/2 (100,0)
Woche 79	1/4 (25,0)	2/2 (100,0)

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

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 85	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 91	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 97	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 103	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)
Follow-Up 1	19/40 (47,5)	29/50 (58,0)
Follow-Up 2	12/21 (57,1)	15/31 (48,4)
Überlebens-Follow-Up 1	6/16 (37,5)	9/21 (42,9)
Überlebens-Follow-Up 2	4/9 (44,4)	3/12 (25,0)
Überlebens-Follow-Up 3	3/4 (75,0)	1/8 (12,5)
Überlebens-Follow-Up 4	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)
Überlebens-Follow-Up 5	1/1 (100,0)	1/2 (50,0)
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; N.A. = nicht anwendbar		
(1) Die Erhebung des EQ-5D zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben und in der Studie eingeschlossen ist (inklusive Follow-Up und Überlebens-Follow-Up).		
(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.		

Der Anteil der auswertbaren Patienten des EQ-5D-Fragebogens lag in allen drei Populationen (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation) in beiden Behandlungsarmen bei allen Erhebungszeitpunkten, bei denen noch wenigstens 10 Patienten erwartet wurden, durchgängig über 70 % (außer in der Woche 37 und 55 im Verumarm sowie Woche 19 im Kontrollarm der EAC-Teilpopulation) (Tabelle 4-44, Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46).

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (PD-L1-positiv-Population)

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
EQ-5D	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
EQ-5D-VAS MID 7	413	167 (40,4)	246 (59,6)	19,35 (15,67; 25,66)	392	189 (48,2)	203 (51,8)	11,83 (10,18; 13,86)	0,658 (0,531; 0,816)	<0,0001	7,52
Sensitivitätsanalyse 1											
EQ-5D-VAS MID 10	413	160 (38,7)	253 (61,3)	21,68 (16,16; 26,02)	392	183 (46,7)	209 (53,3)	12,06 (10,55; 13,86)	0,658 (0,529; 0,820)	<0,0001	9,62
AD = Absolute Differenz; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; Nivo = Nivolumab; VAS = visueller Analogskalenwert											
<p>(1) Anzahl der Patienten.</p> <p>(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.</p> <p>(3) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>(4) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.</p>											

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (Magenkarzinom-Teilpopulation)

			Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
EQ-5D	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
EQ-5D-VAS MID 7	369	150 (40,7)	219 (59,3)	19,35 (15,67; 26,02)	344	168 (48,8)	176 (51,2)	12,19 (10,18; 14,16)	0,646 (0,517; 0,807)	<0,0001	7,16
Sensitivitätsanalyse 1											
EQ-5D-VAS MID 10	369	146 (39,6)	223 (60,4)	22,24 (16,23; 26,02)	344	163 (47,4)	181 (52,6)	12,39 (10,81; 14,29)	0,653 (0,521; 0,818)	<0,0001	9,85
AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; VAS = visueller Analogskalenwert											
(1) Anzahl der Patienten.											
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.											
(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.											
(4) Unstratifizierter Log-rank Test.											

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (EAC-Teilpopulation)

		Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX			
EQ-5D	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
EQ-5D-VAS MID 7	44	17 (38,6)	27 (61,4)	14,13 (7,00; N.A.)	48	21 (43,8)	27 (56,3)	10,18 (7,62; 22,44)	0,778 (0,402; 1,503)	0,1742	3,95
Sensitivitätsanalyse 1											
EQ-5D-VAS MID 10	44	14 (31,8)	30 (68,2)	15,93 (11,37; N.A.)	48	20 (41,7)	28 (58,3)	10,18 (7,62; N.A.)	0,654 (0,323; 1,325)	0,0871	5,75
AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; VAS = visueller Analogskalenwert											
(1) Anzahl der Patienten.											
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.											
(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.											
(4) Unstratifizierter Log-rank Test.											

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich in CA209-649 für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum um 7 mm sowohl für die PD-L1-positiv-Population als auch die Magenkarzinom-Teilpopulation ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX: 0,66 (95 %-KI: 0,53; 0,82), $p < 0,0001$ bzw. 0,65 (95 %-KI: 0,52; 0,81), $p < 0,0001$ (Tabelle 4-47, Tabelle 4-48). Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustands um 34 % bzw. 35 % durch Nivolumab + FOLFOX/ XELOX gegenüber FOLFOX/ XELOX. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS war in der Gruppe Nivolumab + FOLFOX/ XELOX um 7,52 Monate bzw. 7,16 Monate länger als in der FOLFOX/ XELOX-Gruppe (Tabelle 4-47, Tabelle 4-48). Für die EAC-Teilpopulation, die lediglich 12 % der PD-L1-positiv-Population umfasst, zeigte sich ein deutlicher Trend zu

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

Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX: 0,78 (95 %-KI: 0,40; 1,50), $p = 0,1742$ (Tabelle 4-49). Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS war in der Gruppe Nivolumab + FOLFOX/ XELOX um 3,95 Monate länger als in der FOLFOX/ XELOX-Gruppe (Tabelle 4-49). Dieser deutliche Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX wird untermauert durch die Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation und der Magenkarzinom-Teilpopulation sowie der PD-L1-positiv-Population.

Diese Ergebnisse werden jeweils in der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum um 10 mm bestätigt (Tabelle 4-47, Tabelle 4-48 und Tabelle 4-49).

In der Sensitivitätsanalyse des zeitlichen Verlaufs der Änderung zu Studienbeginn (MMRM) zeigte sich für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS für alle drei Population (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation) unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und unter FOLFOX/ XELOX eine Verbesserung über die Zeit. Unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX war die Verbesserung insgesamt auch stärker war als unter FOLFOX/ XELOX (siehe auch die Tabellen zur Änderung zu Studienbeginn (MMRM) im separaten Anhang 4-G).

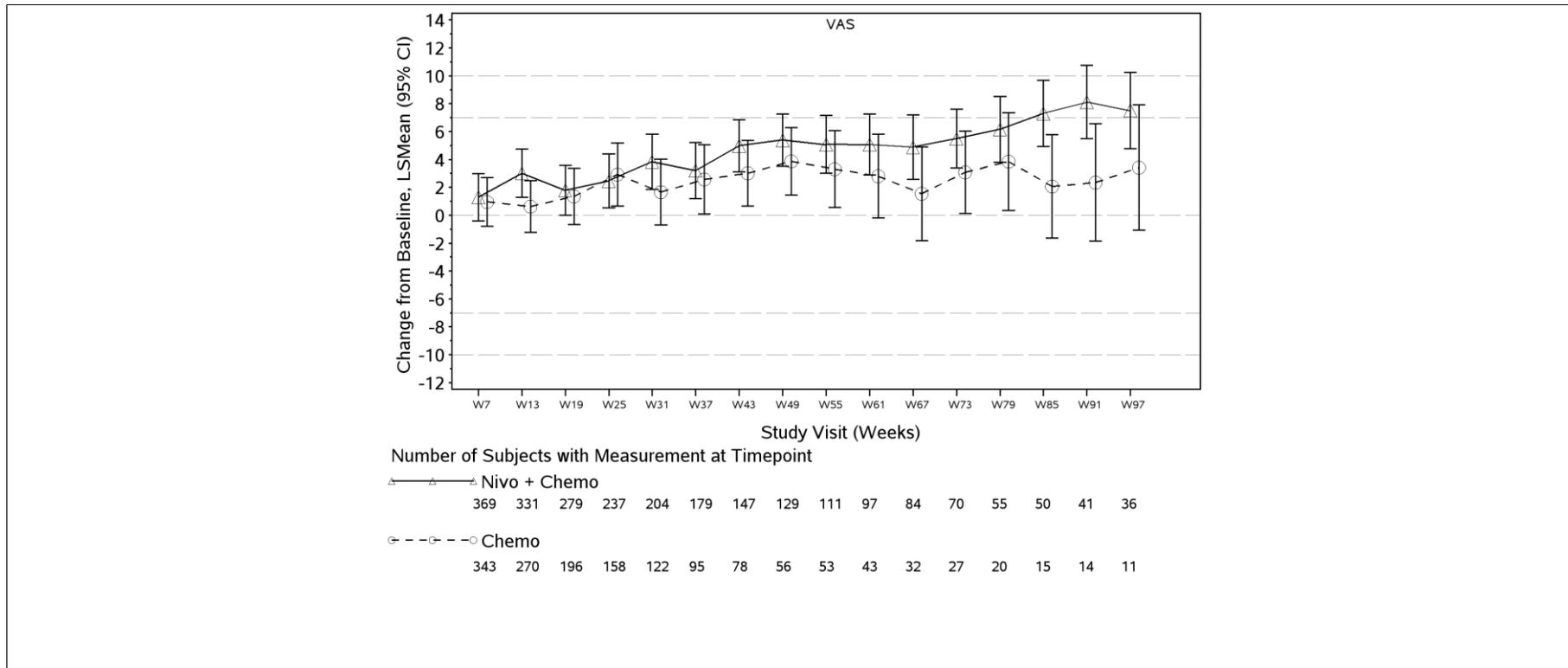


Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-649 (MMRM) (PD-L1-positiv-Population)

MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn und die Randomisierungs-Strata. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen ohne die Nachbeobachtungszeitpunkte berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

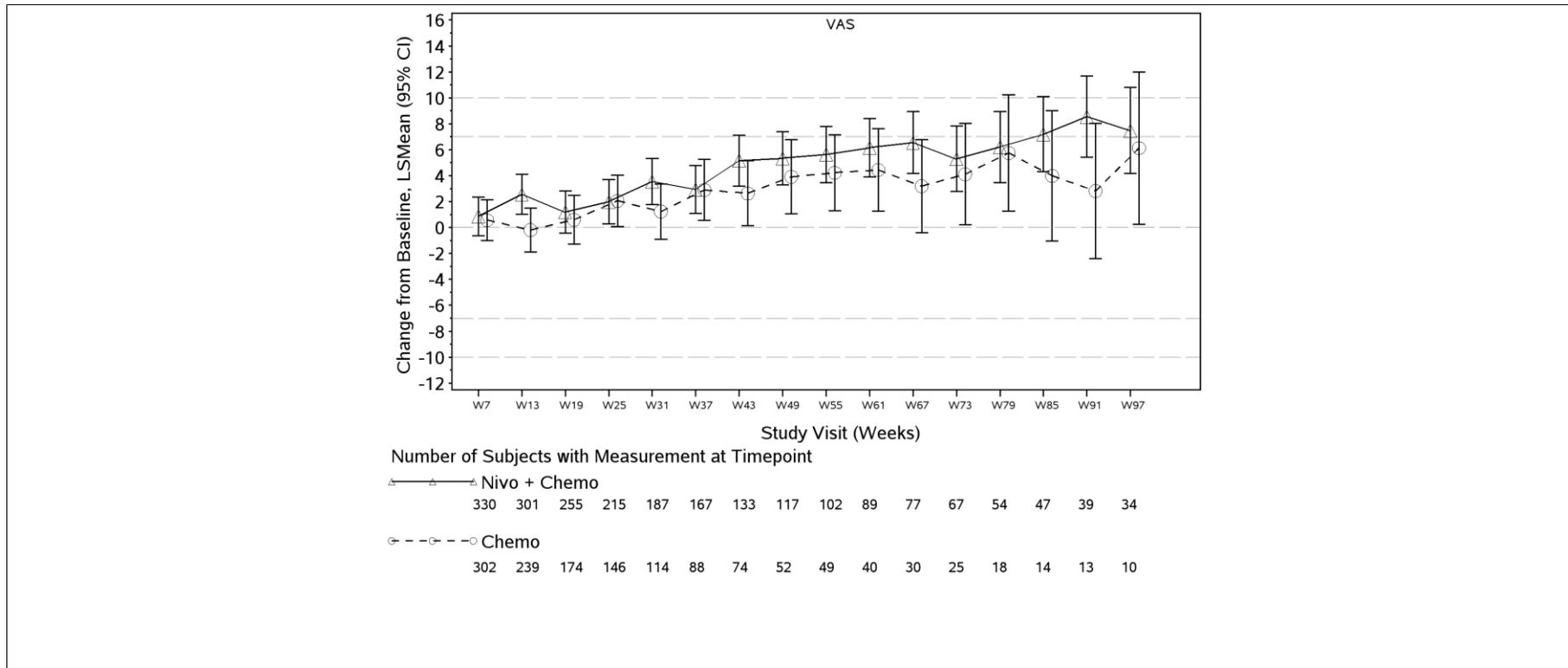


Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-649 (MMRM) (Magenkarzinom-Teilpopulation)

MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen ohne die Nachbeobachtungszeitpunkte berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

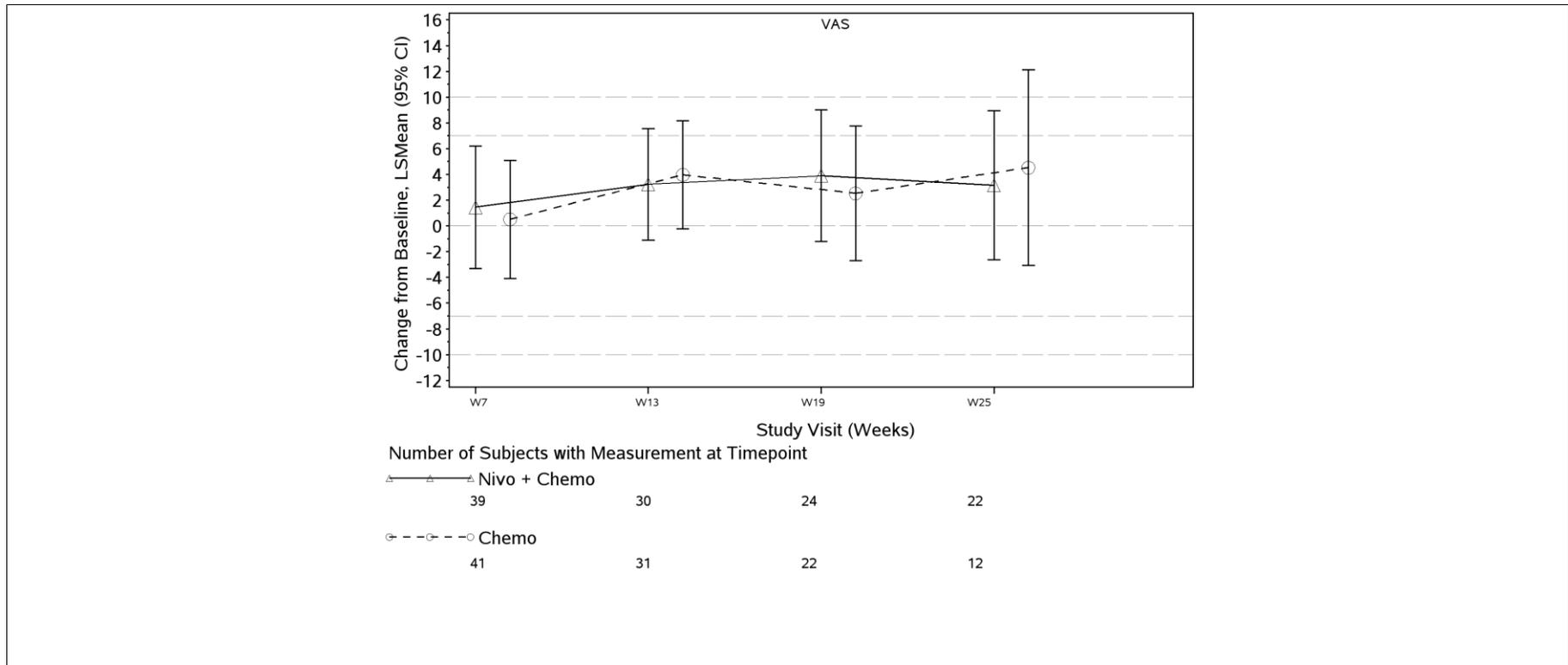


Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-649 (MMRM) (EAC-Teilpopulation)

MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen ohne die Nachbeobachtungszeitpunkte berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

4.3.1.3.1.3 Endpunkte Lebensqualität

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
CA209-649	<p>Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-Ga. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Skalen berücksichtigt (Score 0 = schlechtester Wert):</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-G Summenscore (0-108) • Subskala körperliches Wohlbefinden, PWB (0-28) • Subskala soziales Wohlbefinden, SWB (0-28) • Subskala emotionales Wohlbefinden, EWB (0-24) • Subskala funktionales Wohlbefinden, FWB (0-28) • FACT Gastric Cancer Subscale, FACT-GaCS (0-76) • FACT-G7, der 7-Item-Kurzform des FACT-G (0-28) <p>Der FACT-Ga Gesamtscore (0-184) wird durch Addition aus dem FACT-G Summenscore (0-108) und dem Score der FACT-GaCS (0-76) berechnet. Höhere Werte bedeuten bessere Lebensqualität.</p> <p>Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Ga unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle 6 Wochen nach der Ausgangserhebung (Baseline) während der Therapie. Im Anschluss FACT-GaCS und FACT-G7 zudem zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1, 30 Tage nach der letzten Dosis, und Follow-up 2, 84 Tage nach Follow-up 1) und danach zum Zeitpunkt der Überlebensvisiten alle 3 Monate nach Follow-up 2. <p>Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die in Tabelle 4-4 unter „Hauptanalyse“ aufgeführten Responsekriterien wurde ermittelt. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. Komparator mittels eines Cox-Modells herangezogen. Die PD-L1-positiv-Population wurde stratifiziert ausgewertet, Teilpopulationen unstratifiziert (Abschnitt 4.2.5.2). Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Die dauerhafte Verschlechterung ist definiert als Verschlechterung um mindestens das Responsekriterium ausgehend vom Ausgangswert und ohne anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb des Responsekriteriums. Patienten, für die nach der ersten Verschlechterung keine Daten mehr vorlagen, wurden konservativ als dauerhaft verschlechtert gewertet und nicht zensiert. Konkret bedeutet das Vorliegen einer dauerhaften Verschlechterung somit, dass nach der ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle in allen weiteren Folgeerhebungen weiterhin eine klinisch relevante Verschlechterung vorhanden ist oder in allen weiteren Folgeerhebungen keine Daten mehr vorliegen. Die Patienten ohne dauerhafte Verschlechterung werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Bei Versterben ohne vorherige dauerhafte Verschlechterung werden die Patienten zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten der jeweiligen Population nach dem ITT-Prinzip ein, die nach der Ausgangserhebung mindestens 1 weiteren Wert aufweisen.</p>

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

Studie	Operationalisierung
	<p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die in Tabelle 4-4 unter „Sensitivitätsanalyse“ aufgeführten Responsekriterien • Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn (MMRM) für FACT-Ga, FACT-G und FACT-GaCS (siehe auch separater Anhang 4-G) • Änderung zu Studienbeginn (MMRM): siehe separater Anhang 4-G <p>Zusatzanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-G7 und FACT-GP5-Item: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn (MMRM): siehe separater Anhang 4-G • FACT-G7 und FACT-GP5-Item: Änderung zu Studienbeginn (MMRM): siehe separater Anhang 4-G • FACT-GP5-Item: Zeitlicher Verlauf der Antworten: siehe Abschnitt 4.4.2 und separater Anhang 4-G <p>Analysen mit dem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite finden sich im separaten Anhang 4-G.</p>

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-649	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der FACT-Ga ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (außer FACT-G7; siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Ga konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

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

Die Berücksichtigungsanteile des FACT-Ga-Fragebogens sind in Tabelle 4-52, Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54 beschrieben.

Tabelle 4-52: Berücksichtigungsanteil des FACT-Ga-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn	387/473 (81,8)	353/482 (73,2)
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	36/473 (7,6)	48/482 (10,0)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn	63/473 (13,3)	109/482 (22,6)
Woche 1 (Studienbeginn)	437/473 (92,4)	434/482 (90,0)
Woche 7	382/422 (90,5)	352/393 (89,6)
Woche 13	339/386 (87,8)	272/329 (82,7)
Woche 19	290/337 (86,1)	200/258 (77,5)
Woche 25	249/286 (87,1)	161/193 (83,4)
Woche 31	212/238 (89,1)	120/151 (79,5)
Woche 37	186/210 (88,6)	96/120 (80,0)
Woche 43	152/178 (85,4)	77/93 (82,8)
Woche 49	136/159 (85,5)	55/67 (82,1)
Woche 55	114/140 (81,4)	53/62 (85,5)
Woche 61	100/125 (80,0)	43/52 (82,7)
Woche 67	85/99 (85,9)	32/38 (84,2)

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

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 73	69/83 (83,1)	26/31 (83,9)
Woche 79	57/71 (80,3)	20/23 (87,0)
Woche 85	52/60 (86,7)	15/17 (88,2)
Woche 91	44/48 (91,7)	14/15 (93,3)
Woche 97	37/43 (86,0)	11/11 (100,0)
Woche 103	27/30 (90,0)	9/9 (100,0)
Woche 109	6/8 (75,0)	7/7 (100,0)
Woche 115	6/6 (100,0)	6/7 (85,7)
Woche 121	4/4 (100,0)	5/5 (100,0)
Woche 127	4/4 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 133	3/3 (100,0)	1/2 (50,0)
Woche 139	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 145	N.A.	1/1 (100,0)
Follow-Up 1	214/342 (62,6)	238/372 (64,0)
Follow-Up 2	113/201 (56,2)	133/224 (59,4)
Überlebens-Follow-Up 1	70/124 (56,5)	64/140 (45,7)
Überlebens-Follow-Up 2	39/78 (50,0)	37/85 (43,5)
Überlebens-Follow-Up 3	26/41 (63,4)	23/50 (46,0)
Überlebens-Follow-Up 4	15/24 (62,5)	11/25 (44,0)
Überlebens-Follow-Up 5	10/13 (76,9)	6/13 (46,2)

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

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Überlebens-Follow-Up 6	6/7 (85,7)	2/6 (33,3)
Überlebens-Follow-Up 7	2/3 (66,7)	2/2 (100,0)
Überlebens-Follow-Up 8	0/1 (0,0)	1/1 (100,0)
FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale		
<p>(1) Die Erhebung der FACT-Ga zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist und unter der Studientherapie ist. Die Angaben zum Follow-Up und Überlebens-Follow-Up beziehen sich auf die Subskala FACT-GaCS, da für diese FACT-Subskala eine Erhebung auch zu diesen Erhebungszeitpunkten erwartet wird.</p> <p>(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.</p>		

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

Tabelle 4-53: Berücksichtigungsanteil des FACT-Ga-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation)

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn	348/417 (83,5)	311/420 (74,0)
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	26/417 (6,2)	38/420 (9,0)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn	52/417 (12,5)	92/420 (21,9)
Woche 1 (Studienbeginn)	391/417 (93,8)	382/420 (91,0)
Woche 7	341/374 (91,2)	311/341 (91,2)
Woche 13	306/342 (89,5)	240/286 (83,9)
Woche 19	263/301 (87,4)	178/226 (78,8)
Woche 25	225/256 (87,9)	149/176 (84,7)
Woche 31	193/213 (90,6)	112/140 (80,0)
Woche 37	174/188 (92,6)	89/111 (80,2)
Woche 43	135/159 (84,9)	73/88 (83,0)
Woche 49	123/143 (86,0)	52/62 (83,9)
Woche 55	105/127 (82,7)	50/57 (87,7)
Woche 61	90/113 (79,6)	40/47 (85,1)
Woche 67	77/91 (84,6)	30/36 (83,3)
Woche 73	66/77 (85,7)	24/29 (82,8)

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

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 79	56/67 (83,6)	18/21 (85,7)
Woche 85	49/57 (86,0)	14/16 (87,5)
Woche 91	42/46 (91,3)	13/14 (92,9)
Woche 97	35/41 (85,4)	10/10 (100,0)
Woche 103	25/28 (89,3)	8/8 (100,0)
Woche 109	6/8 (75,0)	7/7 (100,0)
Woche 115	6/6 (100,0)	6/7 (85,7)
Woche 121	4/4 (100,0)	5/5 (100,0)
Woche 127	4/4 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 133	3/3 (100,0)	1/2 (50,0)
Woche 139	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 145	N.A.	1/1 (100,0)
Follow-Up 1	198/302 (65,6)	209/322 (64,9)
Follow-Up 2	102/180 (56,7)	119/193 (61,7)
Überlebens-Follow-Up 1	64/108 (59,3)	55/119 (46,2)
Überlebens-Follow-Up 2	35/69 (50,7)	34/73 (46,6)
Überlebens-Follow-Up 3	23/37 (62,2)	22/42 (52,4)
Überlebens-Follow-Up 4	13/21 (61,9)	10/22 (45,5)
Überlebens-Follow-Up 5	9/12 (75,0)	5/11 (45,5)
Überlebens-Follow-Up 6	6/7 (85,7)	2/6 (33,3)

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

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Überlebens-Follow-Up 7	2/3 (66,7)	2/2 (100,0)
Überlebens-Follow-Up 8	0/1 (0,0)	1/1 (100,0)
<p>FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale</p> <p>(1) Die Erhebung der FACT-Ga zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist und unter der Studientherapie ist. Die Angaben zum Follow-Up und Überlebens-Follow-Up beziehen sich auf die Subskala FACT-GaCS, da für diese FACT-Subskala eine Erhebung auch zu diesen Erhebungszeitpunkten erwartet wird.</p> <p>(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.</p>		

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

Tabelle 4-54: Berücksichtigungsanteil des FACT-Ga-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-649 (EAC-Teilpopulation)

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn	39/56 (69,6)	42/62 (67,7)
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	10/56 (17,9)	10/62 (16,1)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn	11/56 (19,6)	17/62 (27,4)
Woche 1 (Studienbeginn)	46/56 (82,1)	52/62 (83,9)
Woche 7	41/48 (85,4)	41/52 (78,8)
Woche 13	33/44 (75,0)	32/43 (74,4)
Woche 19	27/36 (75,0)	22/32 (68,8)
Woche 25	24/30 (80,0)	12/17 (70,6)
Woche 31	19/25 (76,0)	8/11 (72,7)
Woche 37	12/22 (54,5)	7/9 (77,8)
Woche 43	17/19 (89,5)	4/5 (80,0)
Woche 49	13/16 (81,3)	3/5 (60,0)
Woche 55	9/13 (69,2)	3/5 (60,0)
Woche 61	10/12 (83,3)	3/5 (60,0)
Woche 67	8/8 (100,0)	2/2 (100,0)
Woche 73	3/6 (50,0)	2/2 (100,0)
Woche 79	1/4 (25,0)	2/2 (100,0)

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

Berücksichtigungsanteil FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX	FOLFOX/ XELOX
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 85	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 91	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 97	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 103	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)
Follow-Up 1	16/40 (40,0)	29/50 (58,0)
Follow-Up 2	11/21 (52,4)	14/31 (45,2)
Überlebens-Follow-Up 1	6/16 (37,5)	9/21 (42,9)
Überlebens-Follow-Up 2	4/9 (44,4)	3/12 (25,0)
Überlebens-Follow-Up 3	3/4 (75,0)	1/8 (12,5)
Überlebens-Follow-Up 4	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)
Überlebens-Follow-Up 5	1/1 (100,0)	1/2 (50,0)
FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; N.A. = nicht anwendbar		
(1) Die Erhebung der FACT-Ga zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist und unter der Studientherapie ist. Die Angaben zum Follow-Up und Überlebens-Follow-Up beziehen sich auf die Subskala FACT-GaCS, da für diese FACT-Subskala eine Erhebung auch zu diesen Erhebungszeitpunkten erwartet wird.		
(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.		

Der Anteil der auswertbaren Patienten des FACT-Ga-Fragebogens lag in allen drei Populationen (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation) in beiden Behandlungsarmen bei allen Erhebungszeitpunkten, bei denen noch wenigstens 10 Patienten erwartet wurden, durchgängig über 70% (außer in der Woche 37 und 55 im Verumarm sowie Woche 19 im Kontrollarm der EAC-Teilpopulation) (Tabelle 4-52, Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54).

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (PD-L1-positiv-Population)

FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-Ga MID 15,1	387	68 (17,6)	319 (82,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	353	78 (22,1)	275 (77,9)	N.A. (15,54; N.A.)	0,547 (0,391; 0,765)	0,0009	N.A.
FACT-G MID 7,8	388	108 (27,8)	280 (72,2)	23,69 (21,03; N.A.)	354	111 (31,4)	243 (68,6)	15,80 (10,45; N.A.)	0,607 (0,461; 0,801)	0,0010	7,89
PWB MID 3	393	129 (32,8)	264 (67,2)	22,21 (16,23; N.A.)	358	124 (34,6)	234 (65,4)	15,21 (9,72; 17,77)	0,699 (0,541; 0,901)	0,0101	7,00
SWB MID 3	393	109 (27,7)	284 (72,3)	21,68 (19,45; N.A.)	358	100 (27,9)	258 (72,1)	16,66 (11,07; N.A.)	0,685 (0,517; 0,907)	0,0105	5,02
EWB MID 3	389	80 (20,6)	309 (79,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	357	79 (22,1)	278 (77,9)	N.A. (15,80; N.A.)	0,652 (0,472; 0,901)	0,0143	N.A.
FWB MID 3	389	114 (29,3)	275 (70,7)	20,93 (18,14; 23,75)	357	120 (33,6)	237 (66,4)	16,20 (11,10; 30,42)	0,606 (0,464; 0,792)	0,0005	4,73

AD = Absolute Differenz; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EWB = emotionales Wohlbefinden; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FWB = funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PWB = körperliches Wohlbefinden; SWB = soziales Wohlbefinden

(1) Anzahl der Patienten.

(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(3) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

(4) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (PD-L1-positiv-Population)

FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-GaCS MID 8,2	417	89 (21,3)	328 (78,7)	34,04 (34,04; N.A.)	393	124 (31,6)	269 (68,4)	17,97 (14,92; 21,75)	0,507 (0,383; 0,672)	<0,0001	16,07

AD = Absolute Differenz; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1

- (1) Anzahl der Patienten.
- (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (3) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
- (4) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (Magenkarzinom-Teilpopulation)

			Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-Ga MID 15,1	348	63 (18,1)	285 (81,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	311	69 (22,2)	242 (77,8)	N.A. (15,54; N.A.)	0,579 (0,410; 0,819)	0,0024	N.A.
FACT-G MID 7,8	348	98 (28,2)	250 (71,8)	23,69 (21,03; N.A.)	311	99 (31,8)	212 (68,2)	15,80 (10,38; N.A.)	0,618 (0,466; 0,820)	0,0013	7,89
PWB MID 3	352	116 (33,0)	236 (67,0)	22,21 (16,23; N.A.)	314	107 (34,1)	207 (65,9)	15,21 (10,38; N.A.)	0,703 (0,539; 0,916)	0,0126	7,00
SWB MID 3	351	96 (27,4)	255 (72,6)	21,68 (19,45; N.A.)	314	90 (28,7)	224 (71,3)	15,54 (11,07; N.A.)	0,680 (0,508; 0,910)	0,0118	6,14
EWB MID 3	348	72 (20,7)	276 (79,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	314	73 (23,2)	241 (76,8)	18,23 (15,54; N.A.)	0,633 (0,455; 0,880)	0,0074	N.A.
FWB MID 3	348	104 (29,9)	244 (70,1)	22,11 (18,14; N.A.)	313	106 (33,9)	207 (66,1)	21,03 (10,45; 30,42)	0,623 (0,474; 0,819)	0,0014	1,08

AD = Absolute Differenz; EWB = emotionales Wohlbefinden; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FWB = funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PWB = körperliches Wohlbefinden; SWB = soziales Wohlbefinden

- (1) Anzahl der Patienten.
- (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
- (4) Unstratifizierter Log-rank Test.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (Magenkarzinom-Teilpopulation)

		Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-GaCS MID 8,2	374	82 (21,9)	292 (78,1)	34,04 (34,04; N.A.)	345	112 (32,5)	233 (67,5)	18,96 (15,08; 23,20)	0,503 (0,377; 0,671)	<0,0001	15,08

AD = Absolute Differenz; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Anzahl der Patienten.
 (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
 (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
 (4) Unstratifizierter Log-rank Test.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (EAC-Teilpopulation)

			Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-Ga MID 15,1	39	5 (12,8)	34 (87,2)	N.A. (15,97; N.A.)	42	9 (21,4)	33 (78,6)	N.A. (5,22; N.A.)	0,494 (0,164; 1,489)	0,1618	N.A.
FACT-G MID 7,8	40	10 (25,0)	30 (75,0)	15,97 (9,99; N.A.)	43	12 (27,9)	31 (72,1)	N.A. (4,86; N.A.)	0,652 (0,274; 1,552)	0,3783	N.A.
PWB MID 3	41	13 (31,7)	28 (68,3)	N.A. (5,91; N.A.)	44	17 (38,6)	27 (61,4)	6,41 (4,17; N.A.)	0,672 (0,321; 1,407)	0,2270	N.A.
SWB MID 3	42	13 (31,0)	29 (69,0)	N.A. (7,16; N.A.)	44	10 (22,7)	34 (77,3)	N.A. (5,55; N.A.)	0,962 (0,408; 2,268)	0,8513	N.A.
EWB MID 3	41	8 (19,5)	33 (80,5)	N.A. (9,99; N.A.)	43	6 (14,0)	37 (86,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,919 (0,307; 2,746)	0,9366	N.A.
FWB MID 3	41	10 (24,4)	31 (75,6)	15,97 (10,84; N.A.)	44	14 (31,8)	30 (68,2)	13,83 (5,22; N.A.)	0,469 (0,191; 1,149)	0,1286	2,14

AD = Absolute Differenz; EWB = emotionales Wohlbefinden; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FWB = funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PWB = körperliches Wohlbefinden; SWB = soziales Wohlbefinden

(1) Anzahl der Patienten.

(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

(4) Unstratifizierter Log-rank Test.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (EAC-Teilpopulation)

			Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-GaCS MID 8,2	43	7 (16,3)	36 (83,7)	N.A. (15,97; N.A.)	48	12 (25,0)	36 (75,0)	11,01 (7,85; N.A.)	0,445 (0,170; 1,167)	0,0599	N.A.

AD = Absolute Differenz; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Anzahl der Patienten.
 (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
 (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
 (4) Unstratifizierter Log-rank Test.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga zeigte sich in CA209-649 sowohl für die PD-L1-positiv-Population als auch die Magenkarzinom-Teilpopulation für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität während der Therapiephase um die in Tabelle 4-55 und Tabelle 4-57 aufgeführten MID für alle sechs Skalenwerte ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX:

- FACT-Ga Gesamtscore: 0,55 (95 %-KI: 0,39; 0,77), p = 0,0009 bzw. 0,58 (95 %-KI: 0,41; 0,82), p = 0,0024,
- FACT-G Summenscore: 0,61 (95 %-KI: 0,46; 0,80), p = 0,0010 bzw. 0,62 (95 %-KI: 0,47; 0,82), p = 0,0013,
- Subskala PWB (körperliches Wohlbefinden): 0,70 (95 %-KI: 0,54; 0,90), p = 0,0101 bzw. 0,70 (95 %-KI: 0,54; 0,92), p = 0,0126,
- Subskala SWB (soziales Wohlbefinden): 0,69 (95 %-KI: 0,52; 0,91), p = 0,0105 bzw. 0,68 (95 %-KI: 0,51; 0,91), p = 0,0118,

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

- Subskala EWB (emotionales Wohlbefinden): 0,65 (95 %-KI: 0,47; 0,90), $p = 0,0143$ bzw. 0,63 (95 %-KI: 0,46; 0,88), $p = 0,0074$,
- Subskala FWB (funktionales Wohlbefinden): 0,61 (95 %-KI: 0,46; 0,79), $p = 0,0005$ bzw. 0,62 (95 %-KI: 0,47; 0,82), $p = 0,0014$.

Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität um 30 % bis 45 % bzw. 30 % bis 42 % durch Nivolumab + FOLFOX/ XELOX gegenüber FOLFOX/ XELOX (Tabelle 4-55, Tabelle 4-57).

Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität war in der Gruppe Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für den FACT-G Summenscore um jeweils 7,89 Monate, für das körperliche Wohlbefinden (PWB) um jeweils 7,00 Monate, für das soziale Wohlbefinden (SWB) um 5,02 Monate bzw. 6,14 Monate und für das funktionale Wohlbefinden (FWB) um 4,37 Monate bzw. 1,08 Monate länger als in der FOLFOX/ XELOX-Gruppe sowie für die beiden anderen Skalen jeweils noch nicht erreicht (Tabelle 4-55, Tabelle 4-57). In der EAC-Teilpopulation, die lediglich 12 % der PD-L1-positiv-Population umfasst, zeigte sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität während der Therapiephase um die in Tabelle 4-59 aufgeführten MID für vier Skalenwerte (FACT-Ga Gesamtscore, FACT-G Summenscore, körperliches Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden) jeweils ein deutlicher Trend und für die beiden anderen Skalenwerte ein Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX. Dieser (deutliche) Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX wird untermauert durch die Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation und der Magenkarzinom-Teilpopulation sowie der PD-L1-positiv-Population.

In der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase um die in Tabelle 4-61 und Tabelle 4-63 aufgeführten MID wird der statistisch signifikante Vorteil von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX gegenüber FOLFOX/ XELOX sowohl für die PD-L1-positiv-Population (für alle sechs Skalenwerte) als auch für die Magenkarzinom-Teilpopulation (FACT-Ga Gesamtscore, FACT-G Summenscore, körperliches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden) bestätigt (Tabelle 4-61, Tabelle 4-63). In der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase um die in Tabelle 4-65 aufgeführten MID werden für die EAC-Teilpopulation die Ergebnisse der Hauptanalyse bestätigt, wobei sich bei allen sechs Skalenwerten ein deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX zeigte (Tabelle 4-65).

In der Sensitivitätsanalyse des zeitlichen Verlaufs der Änderung zu Studienbeginn (MMRM) zeigte sich für den FACT-Ga Gesamtscore für alle drei Population (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation) unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und unter FOLFOX/ XELOX eine Verbesserung über die Zeit. Unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX war die Verbesserung insgesamt auch stärker als unter FOLFOX/ XELOX (siehe auch die Tabellen zur Änderung zu Studienbeginn (MMRM) im separaten Anhang 4-G).

Für die Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS zeigte sich in CA209-649 sowohl für die PD-L1-positiv-Population als auch die Magenkarzinom-Teilpopulation für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität über den gesamten Beobachtungszeitraum um 8,2 Punkte ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX: 0,51 (95 %-KI: 0,38; 0,67), $p < 0,0001$ bzw. 0,50 (95 %-KI: 0,38; 0,67), $p < 0,0001$ (Tabelle 4-56, Tabelle 4-58). Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität um 49 % bzw. 50 % durch Nivolumab + FOLFOX/ XELOX gegenüber FOLFOX/ XELOX. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität war in der Gruppe Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für die FACT-GaCS um 16,07 Monate bzw. 15,08 Monate länger als in der FOLFOX/ XELOX-Gruppe (Tabelle 4-56, Tabelle 4-58). In der EAC-Teilpopulation, die lediglich 12 % der PD-L1-positiv-Population umfasst, zeigte sich ein deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX: 0,45 (95 %-KI: 0,17; 1,17), $p = 0,0599$ (Tabelle 4-60). Dieser deutliche Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX wird untermauert durch die Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation und der Magenkarzinom-Teilpopulation sowie der PD-L1-positiv-Population.

Diese Ergebnisse werden jeweils in der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der FACT-GaCS über den gesamten Beobachtungszeitraum um 5,9 Punkte bestätigt (Tabelle 4-62, Tabelle 4-64 und Tabelle 4-66).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (PD-L1-positiv-Population)

FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
			Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-Ga MID 10,4	387	93 (24,0)	294 (76,0)	N.A. (22,08; N.A.)	353	97 (27,5)	256 (72,5)	21,03 (15,21; N.A.)	0,595 (0,442; 0,800)	0,0014	N.A.
FACT-G MID 5,2	388	124 (32,0)	264 (68,0)	22,34 (16,79; N.A.)	354	126 (35,6)	228 (64,4)	14,06 (9,72; N.A.)	0,638 (0,494; 0,825)	0,0013	8,28
PWB MID 2	393	149 (37,9)	244 (62,1)	18,79 (13,37; N.A.)	358	163 (45,5)	195 (54,5)	8,31 (5,62; 12,68)	0,623 (0,495; 0,783)	0,0002	10,48
SWB MID 2	393	149 (37,9)	244 (62,1)	15,90 (13,83; 20,24)	358	139 (38,8)	219 (61,2)	9,79 (8,02; 14,95)	0,700 (0,550; 0,890)	0,0048	6,11
EWB MID 2	389	111 (28,5)	278 (71,5)	23,95 (16,62; N.A.)	357	97 (27,2)	260 (72,8)	N.A. (13,90; N.A.)	0,717 (0,540; 0,953)	0,0296	N.A.
FWB MID 2	389	134 (34,4)	255 (65,6)	19,35 (16,49; 22,51)	357	136 (38,1)	221 (61,9)	13,83 (8,15; 30,42)	0,682 (0,532; 0,874)	0,0030	5,52

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

			Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
<p>AD = Absolute Differenz; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EWB = emotionales Wohlbefinden; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FWB = funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PWB = körperliches Wohlbefinden; SWB = soziales Wohlbefinden</p> <p>(1) Anzahl der Patienten. (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate. (4) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.</p>											

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

Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (PD-L1-positiv-Population)

FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-GaCS MID 5,9	417	115 (27,6)	302 (72,4)	26,78 (22,93; 34,04)	393	148 (37,7)	245 (62,3)	15,64 (13,83; 18,96)	0,555 (0,432; 0,714)	<0,0001	11,14

AD = Absolute Differenz; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1

- (1) Anzahl der Patienten.
- (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (3) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
- (4) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.

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

Tabelle 4-63: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (Magenkarzinom-Teilpopulation)

			Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-Ga MID 10,4	348	86 (24,7)	262 (75,3)	N.A. (22,08; N.A.)	311	86 (27,7)	225 (72,3)	21,03 (15,21; N.A.)	0,627 (0,464; 0,849)	0,0035	N.A.
FACT-G MID 5,2	348	113 (32,5)	235 (67,5)	22,34 (16,79; N.A.)	311	113 (36,3)	198 (63,7)	14,06 (9,72; N.A.)	0,640 (0,491; 0,832)	0,0013	8,28
PWB MID 2	352	133 (37,8)	219 (62,2)	18,79 (13,86; N.A.)	314	139 (44,3)	175 (55,7)	9,76 (6,93; 15,21)	0,625 (0,492; 0,794)	0,0003	9,03
SWB MID 2	351	134 (38,2)	217 (61,8)	15,90 (13,83; 20,24)	314	125 (39,8)	189 (60,2)	9,79 (8,02; 14,95)	0,704 (0,550; 0,901)	0,0061	6,11
EWB MID 2	348	103 (29,6)	245 (70,4)	23,52 (16,49; N.A.)	314	88 (28,0)	226 (72,0)	N.A. (13,90; N.A.)	0,767 (0,575; 1,022)	0,0730	N.A.
FWB MID 2	348	122 (35,1)	226 (64,9)	19,35 (16,56; 22,51)	313	121 (38,7)	192 (61,3)	12,55 (7,39; 30,42)	0,674 (0,523; 0,869)	0,0039	6,80

AD = Absolute Differenz; EWB = emotionales Wohlbefinden; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FWB = funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PWB = körperliches Wohlbefinden; SWB = soziales Wohlbefinden

(1) Anzahl der Patienten.

(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

(4) Unstratifizierter Log-rank Test.

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

Tabelle 4-64: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (Magenkarzinom-Teilpopulation)

FACT-Ga	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-GaCS MID 5,9	374	106 (28,3)	268 (71,7)	26,78 (22,64; 34,04)	345	133 (38,6)	212 (61,4)	16,20 (13,86; 19,29)	0,536 (0,414; 0,695)	<0,0001	10,58

AD = Absolute Differenz; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Anzahl der Patienten.
 (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
 (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
 (4) Unstratifizierter Log-rank Test.

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

Tabelle 4-65: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung während der Therapiephase (EAC-Teilpopulation)

FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
			Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-Ga MID 10,4	39	7 (17,9)	32 (82,1)	N.A. (12,98; N.A.)	42	11 (26,2)	31 (73,8)	N.A. (5,22; N.A.)	0,542 (0,207; 1,417)	0,1545	N.A.
FACT-G MID 5,2	40	11 (27,5)	29 (72,5)	N.A. (5,42; N.A.)	43	13 (30,2)	30 (69,8)	N.A. (5,22; N.A.)	0,762 (0,334; 1,735)	0,5285	N.A.
PWB MID 2	41	16 (39,0)	25 (61,0)	12,98 (5,68; N.A.)	44	24 (54,5)	20 (45,5)	5,22 (2,79; 6,51)	0,552 (0,282; 1,079)	0,0662	7,76
SWB MID 2	42	15 (35,7)	27 (64,3)	13,90 (7,16; N.A.)	44	14 (31,8)	30 (68,2)	6,41 (4,21; N.A.)	0,764 (0,355; 1,645)	0,6735	7,49
EWB MID 2	41	8 (19,5)	33 (80,5)	N.A. (10,87; N.A.)	43	9 (20,9)	34 (79,1)	N.A. (6,47; N.A.)	0,611 (0,227; 1,647)	0,3858	N.A.
FWB MID 2	41	12 (29,3)	29 (70,7)	15,97 (12,98; N.A.)	44	15 (34,1)	29 (65,9)	13,83 (5,22; N.A.)	0,752 (0,343; 1,649)	0,3284	2,14

AD = Absolute Differenz; EWB = emotionales Wohlbefinden; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FWB = funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PWB = körperliches Wohlbefinden; SWB = soziales Wohlbefinden

(1) Anzahl der Patienten.

(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

(4) Unstratifizierter Log-rank Test.

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

Tabelle 4-66: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-GaCS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über den gesamten Beobachtungszeitraum (EAC-Teilpopulation)

			Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
FACT-Ga	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR ⁽³⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽⁴⁾	AD in Monaten
FACT-GaCS MID 5,9	43	9 (20,9)	34 (79,1)	N.A. (15,97; N.A.)	48	15 (31,3)	33 (68,8)	11,01 (7,85; N.A.)	0,440 (0,186; 1,036)	0,0454	N.A.

AD = Absolute Differenz; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Anzahl der Patienten.
 (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
 (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.
 (4) Unstratifizierter Log-rank Test.

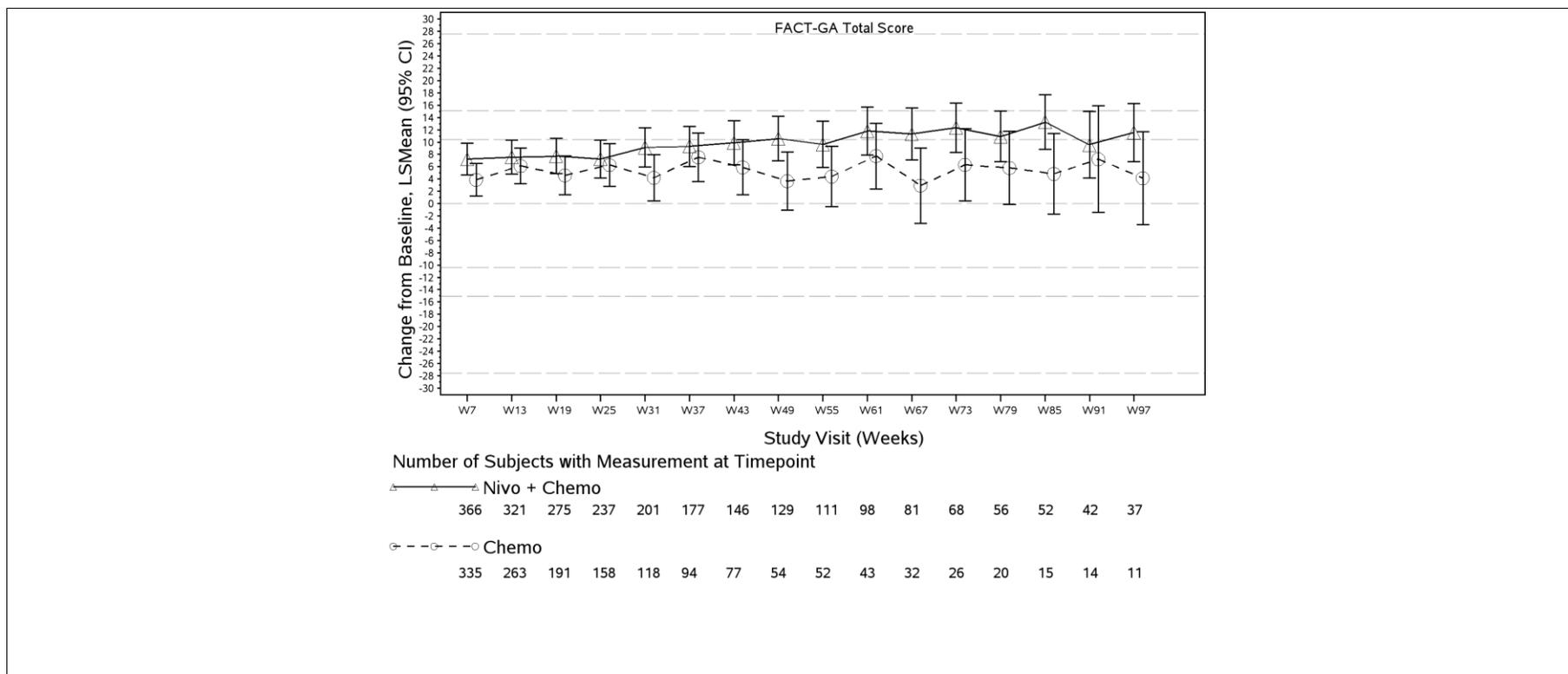


Abbildung 12: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn der Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 (MMRM) (PD-L1-positiv-Population)

MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn und die Randomisierungs-Strata. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen ohne die Nachbeobachtungszeitpunkte berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

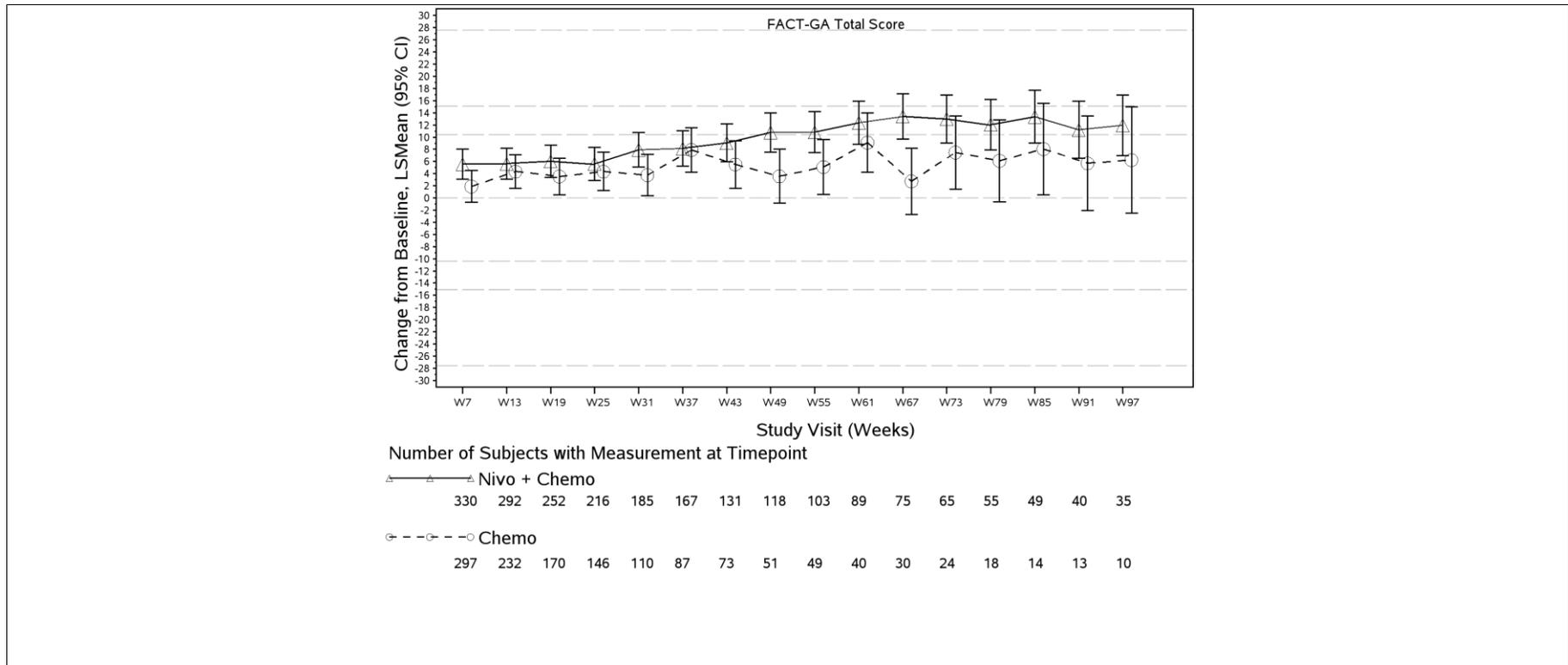


Abbildung 13: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 (MMRM) (Magenkarzinom-Teilpopulation)

MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen ohne die Nachbeobachtungszeitpunkte berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

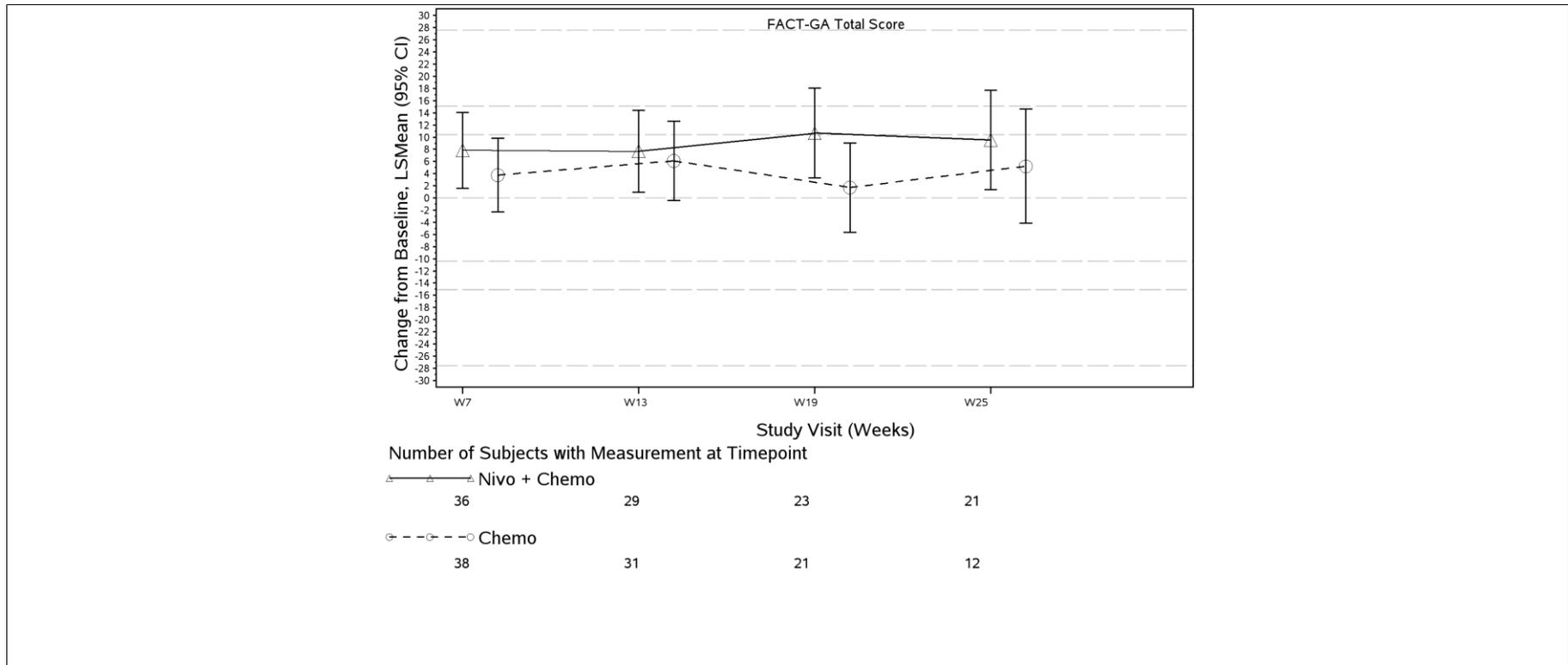


Abbildung 14: Sensitivitätsanalyse 2: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn Lebensqualität gemäß FACT-Ga aus CA209-649 (MMRM) (EAC-Teilpopulation)

MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen ohne die Nachbeobachtungszeitpunkte berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

4.3.1.3.1.4 Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)

Studie	Operationalisierung
CA209-649	<p data-bbox="405 336 2007 464">Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE): Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat. Bei Versterben ohne UE werden die Patienten zum Todeszeitpunkt zensiert.</p> <p data-bbox="405 469 2007 507">Hauptanalyse</p> <p data-bbox="405 512 2007 550">Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.</p> <p data-bbox="405 555 2007 593">Es werden die Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul data-bbox="405 598 2007 1294" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="405 598 2007 699">• Jegliches UE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation. <li data-bbox="405 703 2007 742">• UE mit einem Schweregrad von ≥ 3 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) <li data-bbox="405 746 2007 1294">• Schwerwiegendes UE (SUE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="450 826 2007 865">○ zum Tod führte <li data-bbox="450 869 2007 930">○ 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) <li data-bbox="450 935 2007 995">○ eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) <li data-bbox="450 1000 2007 1038">○ in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte <li data-bbox="450 1043 2007 1082">○ eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war <li data-bbox="450 1086 2007 1294">○ ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenseinweisung 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). Auch ein potenzieller arzneimittelinduzierter Leberschaden ist umfasst. <p data-bbox="405 1299 2007 1337">Die vermutete Übertragung eines infektiösen Agens (pathogen oder nicht) über die Studienmedikation war als SUE anzusehen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, einschließlich solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde.</p> <p>SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) <p>Der Therapieabbruch ist als Therapieabbruch eines oder mehrerer Wirkstoffe eines Regimes mit mehreren Wirkstoffen definiert, selbst wenn der Patient weiter behandelt wurde oder im Follow-up war.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.</p> <p>Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 23.0.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. Komparator mittels eines Cox-Modells herangezogen. Die PD-L1-positiv-Population wurde stratifiziert ausgewertet, Teilpopulationen unstratifiziert (Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten der jeweiligen Population ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p> <p>Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde für die Analyse eine konservative Auswertung vorgenommen. Bei der konservativen Auswertung wurden alle Preferred Terms, die Progress oder Metastase oder fortgeschrittene oder metastasierte Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus enthalten, von der Analyse ausgeschlossen, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit Sicherheit dem Fortschreiten der Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen.</p> <p>Folgende Preferred Terms aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die eine Progression der Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Malignant neoplasm progression (Progression einer bösartigen Neubildung) ○ Cancer pain (Krebsschmerzen) ○ Tumor pain (Tumorschmerzen) ○ Gastric neoplasm (Magenneoplasma) ○ Metastases to meninges (Hirnhautmetastasen) ○ Metastases to bone (Knochenmetastasen) ○ Metastases to central nervous system (Metastasen im Zentralnervensystem)

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

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Neoplasm malignant (bösartige Neubildung) ○ Neoplasm progression (Progression einer Neubildung) <p>Zusatzanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE (Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) <p>Weitere Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE von besonderem Interesse (AESI): spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE) und weitere UE von besonderem Interesse (OESI): siehe separater Anhang 4-G • UE auf SOC/PT-Ebene (inkl. Progress): siehe separater Anhang 4-G

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation)

Studie CA209-649	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Jegliches UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE Grad ≥ 3	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Schwerwiegende UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Spezifische immunvermittelte UE (imUE)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Spezifische UE (select UE)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Weitere UE von besonderem Interesse (OESI)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE auf SOC/PT-Ebene	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PT = Preferred Terms; SOC = System Organ Class; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)						

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 die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z.B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der All treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind: PD-L1-positiv-Population: 933/955 (97,7 %), Magenkarzinom-Teilpopulation: 819/837 (97,8 %), EAC-Teilpopulation:

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

114/118 (96,6 %). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab + FOLFOX/ XELOX-Arm deutlich länger als im Vergleichstherapie-Arm: PD-L1-positiv-Population: Median 7,1 Monate vs. 4,5 Monate, Magenkarzinom-Teilpopulation: Median 7,4 Monate vs. 4,7 Monate, EAC-Teilpopulation: Median 6,1 Monate vs. 4,2 Monate (1. Datenschnitt vom Juli 2020). Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß HR als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Jegliche UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit (jegliches UE, UE Grad ≥ 3 , SUE sowie Therapieabbruch wegen UE) bei den UE-Hauptkategorien, UE von besonderem Interesse (AESI; spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE), weitere UE von besonderem Interesse (OESI)) sowie UE auf SOC/PT-Ebene jeweils als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (PD-L1-positiv-Population)

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR ⁽¹⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	468	466 (99,6)	2 (0,4)	0,13 (0,10; 0,20)	465	452 (97,2)	13 (2,8)	0,16 (0,13; 0,23)	1,072 (0,938; 1,227)	0,3002	-0,03
UE Grad ≥ 3	468	369 (78,8)	99 (21,2)	2,79 (2,46; 3,22)	465	326 (70,1)	139 (29,9)	3,15 (2,73; 3,71)	1,092 (0,938; 1,270)	0,2431	-0,36
schwerwiegende UE	468	248 (53,0)	220 (47,0)	9,43 (7,43; 11,79)	465	202 (43,4)	263 (56,6)	11,53 (9,20; 19,42)	1,173 (0,971; 1,417)	0,0985	-2,10
Therapieabbruch wegen UE	468	220 (47,0)	248 (53,0)	8,74 (7,03; 12,75)	465	152 (32,7)	313 (67,3)	17,38 (9,76; N.A.)	1,350 (1,096; 1,664)	0,0046	-8,64

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression der Grunderkrankung repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

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

(1) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) lt. IRT.

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Magenkarzinom-Teilpopulation)

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR ⁽¹⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	413	412 (99,8)	1 (0,2)	0,13 (0,10; 0,20)	406	393 (96,8)	13 (3,2)	0,20 (0,13; 0,30)	1,062 (0,924; 1,220)	0,4754	-0,07
UE Grad \geq 3	413	323 (78,2)	90 (21,8)	2,89 (2,53; 3,38)	406	282 (69,5)	124 (30,5)	3,32 (2,79; 4,01)	1,062 (0,905; 1,246)	0,4569	-0,43
schwerwiegende UE	413	214 (51,8)	199 (48,2)	9,99 (7,66; 13,01)	406	170 (41,9)	236 (58,1)	13,11 (9,89; 19,68)	1,136 (0,928; 1,390)	0,2142	-3,12
Therapieabbruch wegen UE	413	201 (48,7)	212 (51,3)	8,08 (6,74; 12,29)	406	131 (32,3)	275 (67,7)	17,38 (9,76; N.A.)	1,425 (1,143; 1,777)	0,0015	-9,30

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression der Grunderkrankung repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

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

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

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (EAC-Teilpopulation)

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR ⁽¹⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	55	54 (98,2)	1 (1,8)	0,16 (0,07; 0,43)	59	59 (100,0)	0	0,10 (0,07; 0,20)	0,878 (0,605; 1,275)	0,5186	0,06
UE Grad ≥ 3	55	46 (83,6)	9 (16,4)	2,10 (1,38; 3,52)	59	44 (74,6)	15 (25,4)	1,97 (1,41; 3,94)	1,084 (0,715; 1,646)	0,6890	0,13
schwerwiegende UE	55	34 (61,8)	21 (38,2)	4,63 (3,09; 12,29)	59	32 (54,2)	27 (45,8)	6,37 (3,65; N.A.)	1,139 (0,702; 1,849)	0,6009	-1,74
Therapieabbruch wegen UE	55	19 (34,5)	36 (65,5)	N.A. (6,93; N.A.)	59	21 (35,6)	38 (64,4)	N.A. (6,21; N.A.)	0,908 (0,487; 1,693)	0,7574	N.A.

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression der Grunderkrankung repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

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

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

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich in CA209-649 sowohl für die PD-L1-positiv-Population als auch die Magenkarzinom-Teilpopulation für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und FOLFOX/ XELOX [HR Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX: 1,07 (95 %-KI: 0,94; 1,23), 1,09 (95 %-KI: 0,94; 1,27) und 1,17

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

(95 %-KI: 0,97; 1,42) bzw. 1,06 (95 %-KI: 0,92; 1,22), 1,06 (95 %-KI: 0,91; 1,25) und 1,14 (95 %-KI: 0,93; 1,39)] und für Therapieabbruch wegen UE ein statistisch signifikanter Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX [HR 1,35 (95 %-KI: 1,10; 1,66) bzw. HR 1,43 (95 %-KI: 1,14; 1,78)] (Tabelle 4-69, Tabelle 4-70).

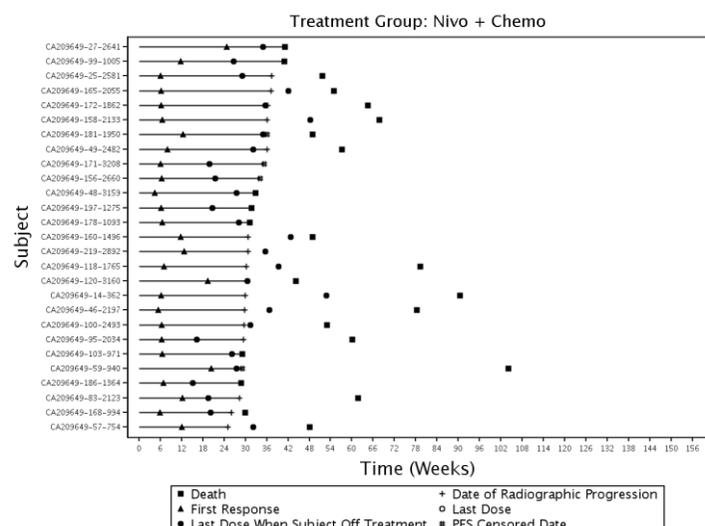
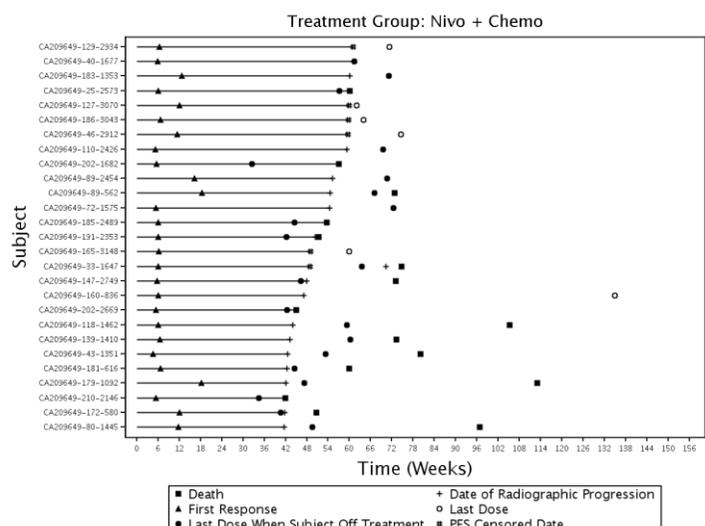
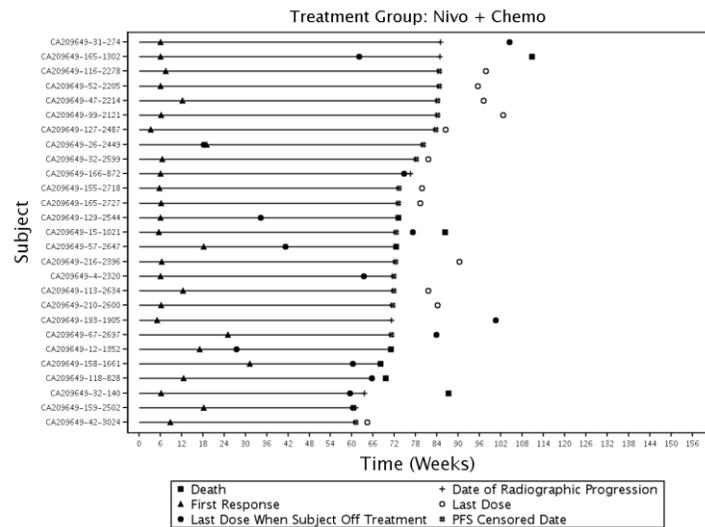
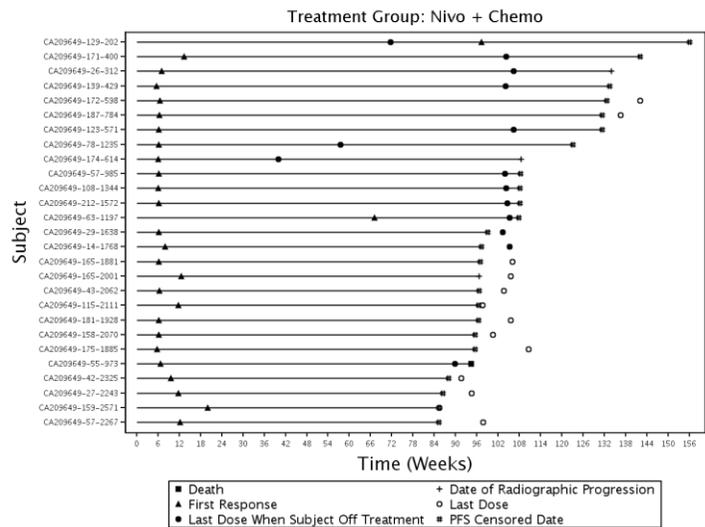
Für die EAC-Teilpopulation, die lediglich 12 % der PD-L1-positiv-Population umfasst, zeigte sich für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 , schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und FOLFOX/ XELOX [HR 0,88 (95 %-KI: 0,61; 1,28), HR 1,08 (95 %-KI: 0,72; 1,65), HR 1,14 (95 %-KI: 0,70; 1,85) bzw. HR 0,91 (95 %-KI: 0,49; 1,69)] (Tabelle 4-71).

Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE im Nivolumab + FOLFOX/ XELOX-Arm der Studie CA209-649 betrug 8,74 Monate in der PD-L1-positiv-Population sowie 8,08 Monate in der Magenkarzinom-Teilpopulation und war in der EAC-Teilpopulation noch nicht erreicht (Tabelle 4-69, Tabelle 4-70 und Tabelle 4-71). Die mediane Beobachtungsdauer betrug 14,03 Monate, 14,23 Monate bzw. 12,52 Monate (Tabelle 4-21). Beim Vergleich der medianen Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE mit der medianen Beobachtungsdauer wird deutlich, dass die Patienten trotz der unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX auftretenden UE eine relativ lange Zeit behandelt werden können.

Zusatzanalyse

Zusatzanalyse 1: Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

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



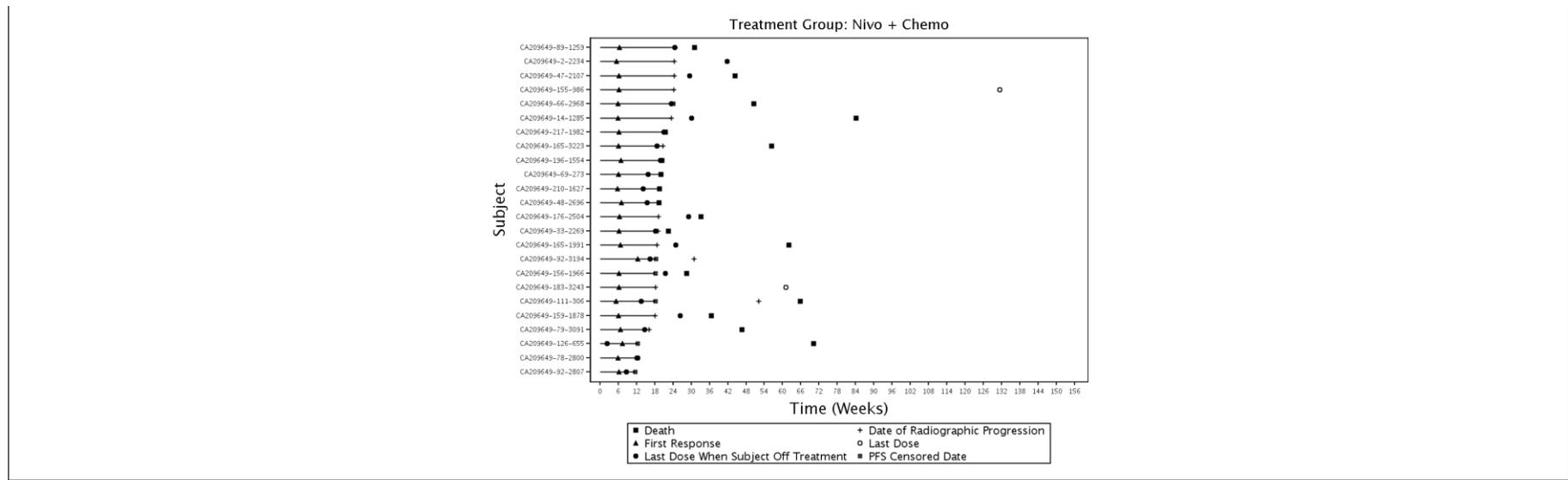


Abbildung 15: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population, Nivolumab + FOLFOX/ XELOX)

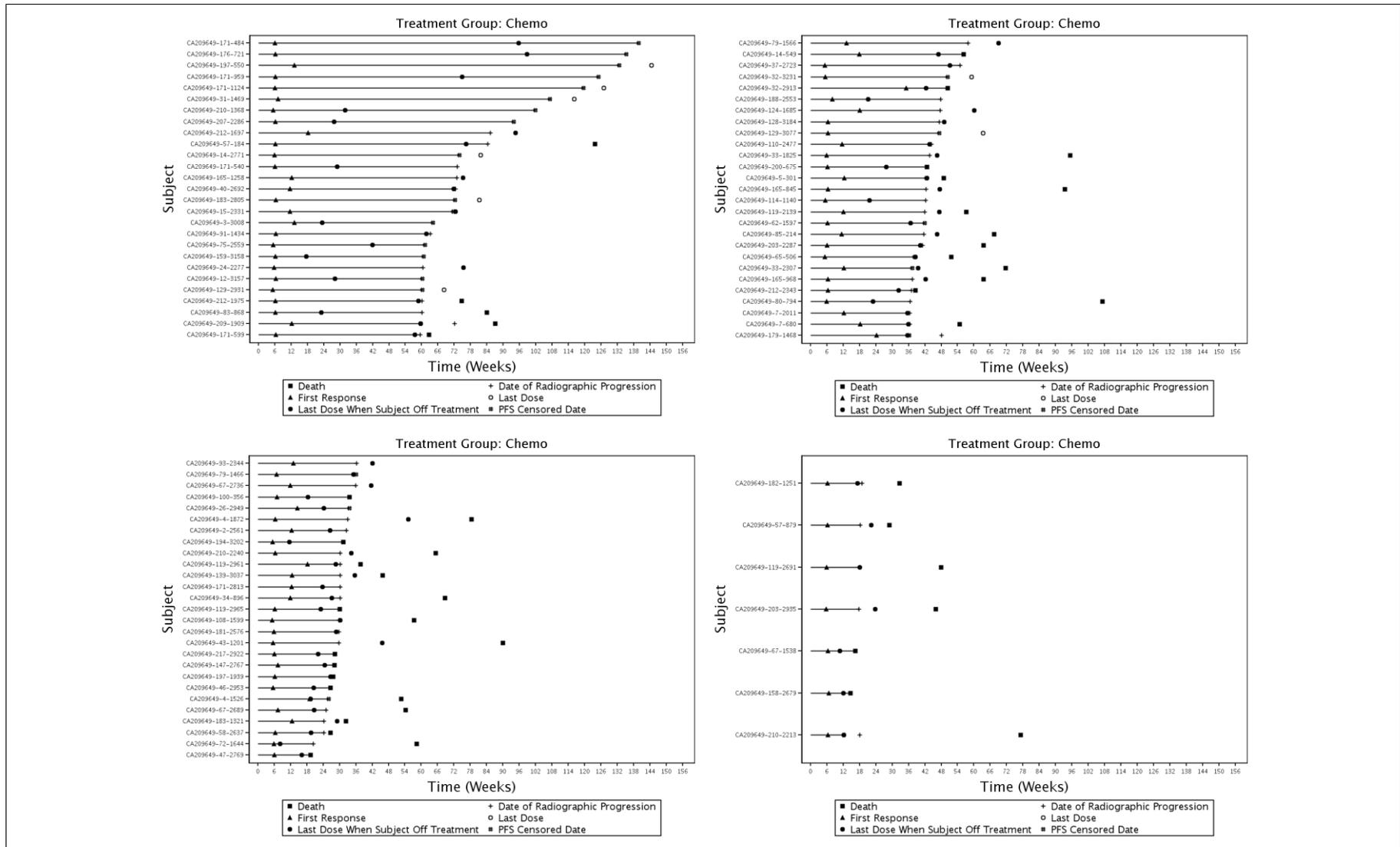
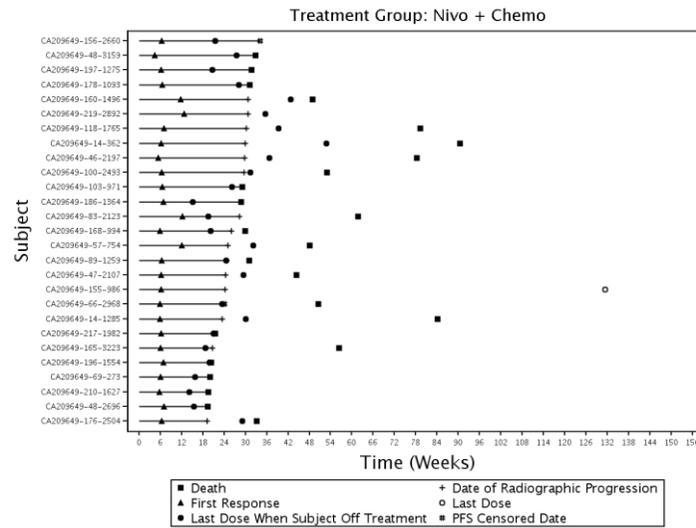
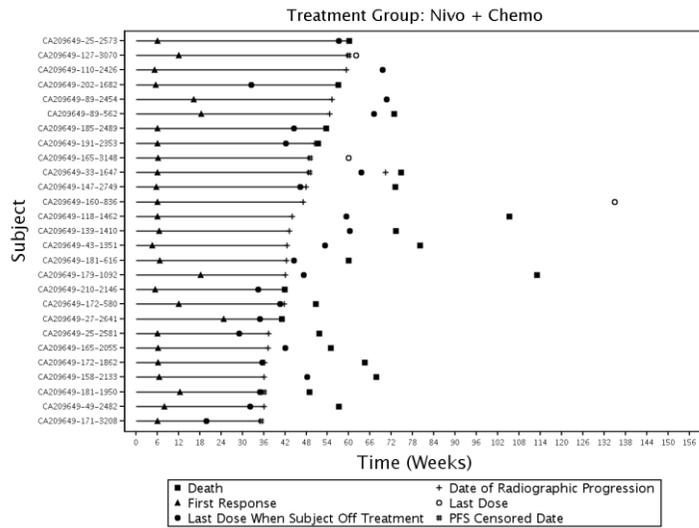
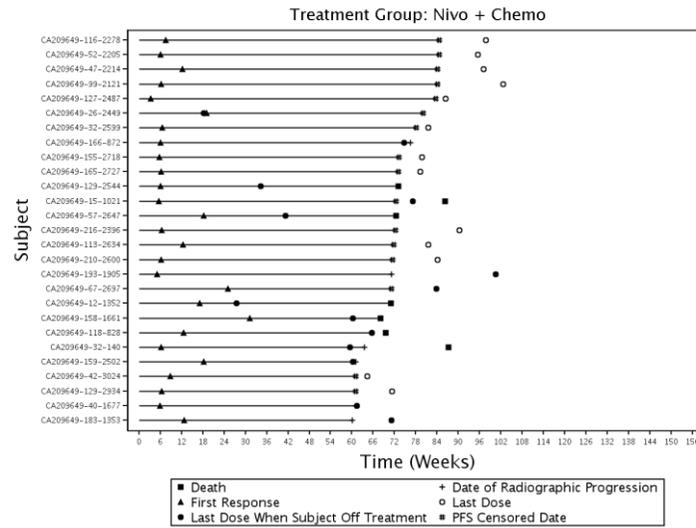
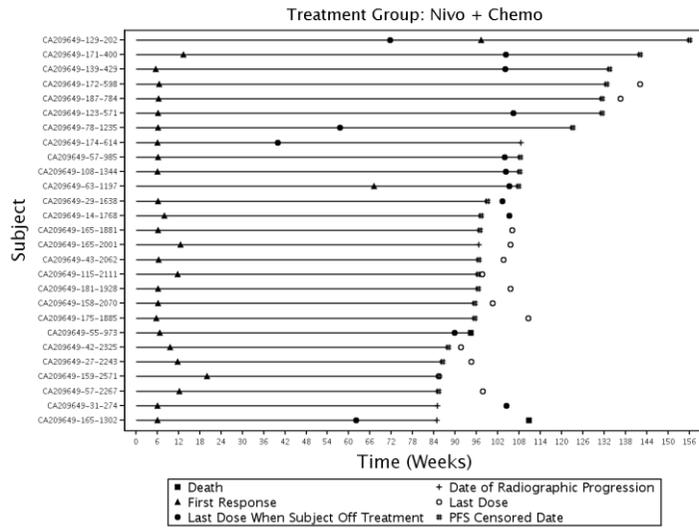


Abbildung 16: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-649 (PD-L1-positiv-Population, FOLFOX/ XELOX)

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



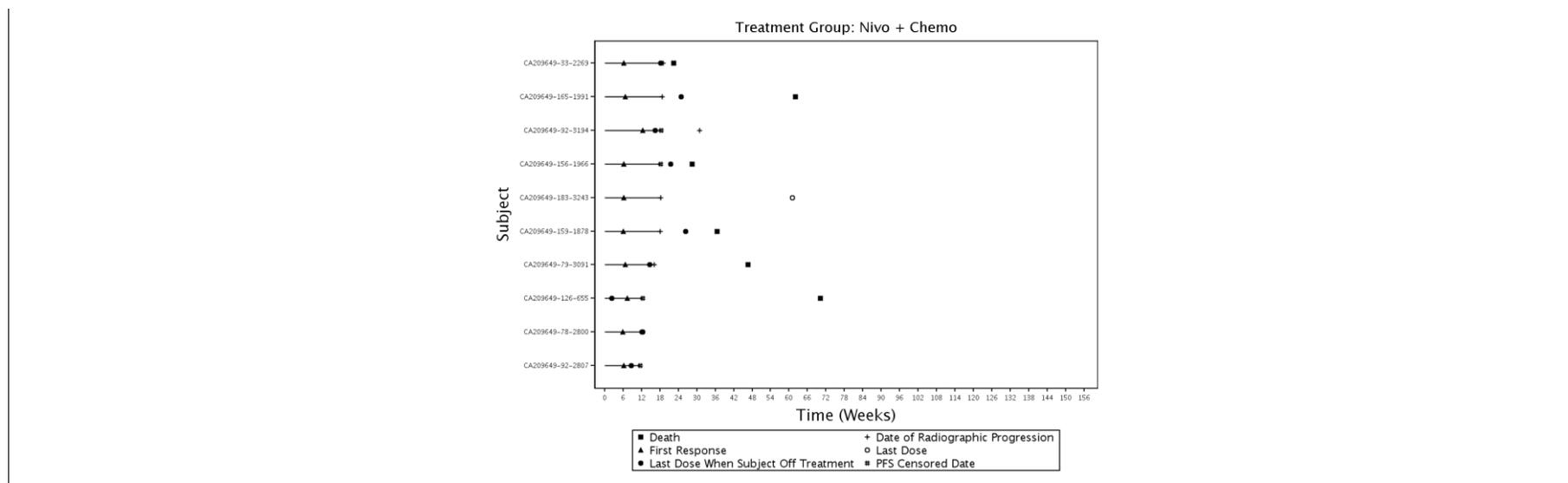


Abbildung 17: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation, Nivolumab + FOLFOX/ XELOX)

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

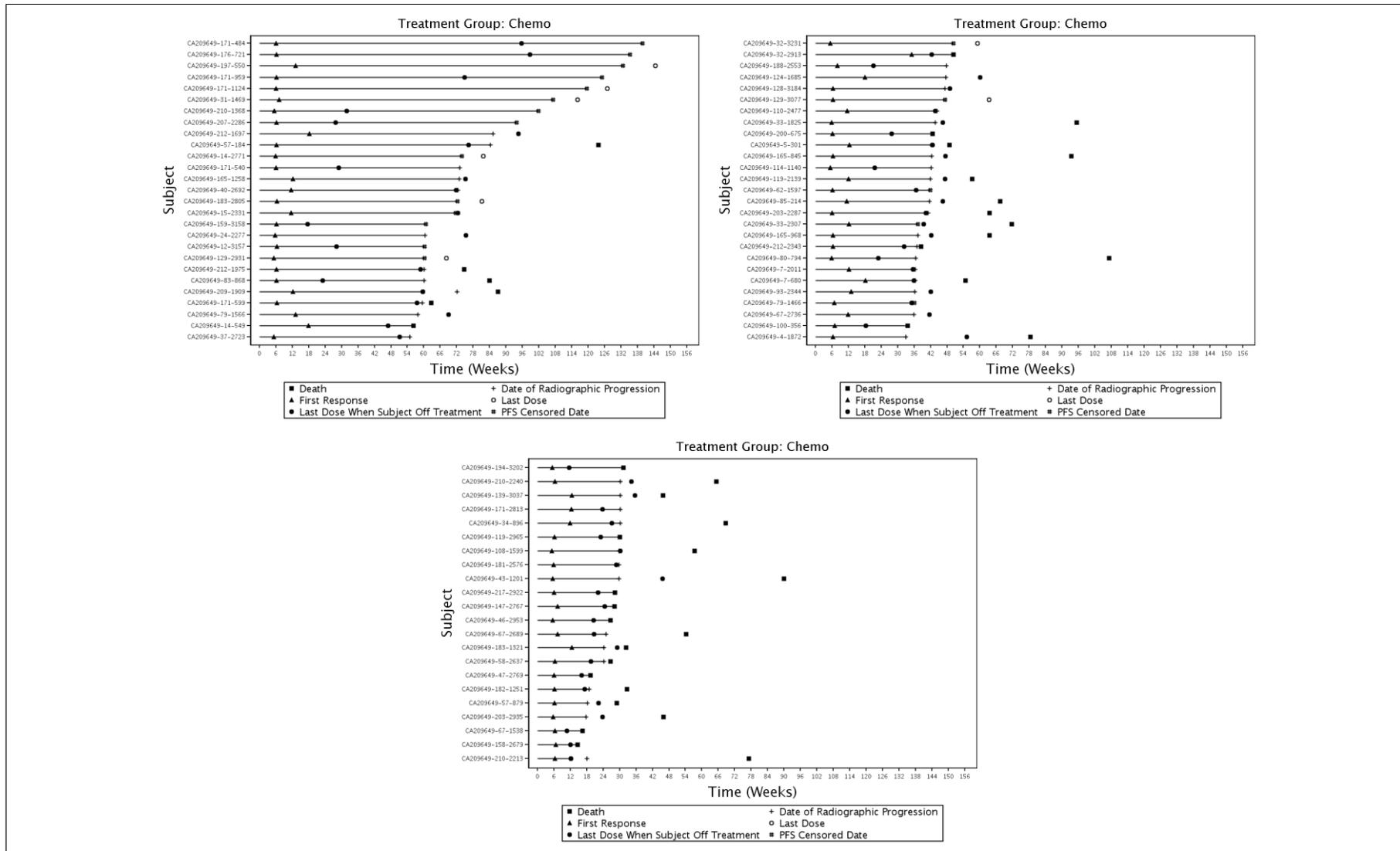


Abbildung 18: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-649 (Magenkarzinom-Teilpopulation, FOLFOX/ XELOX)

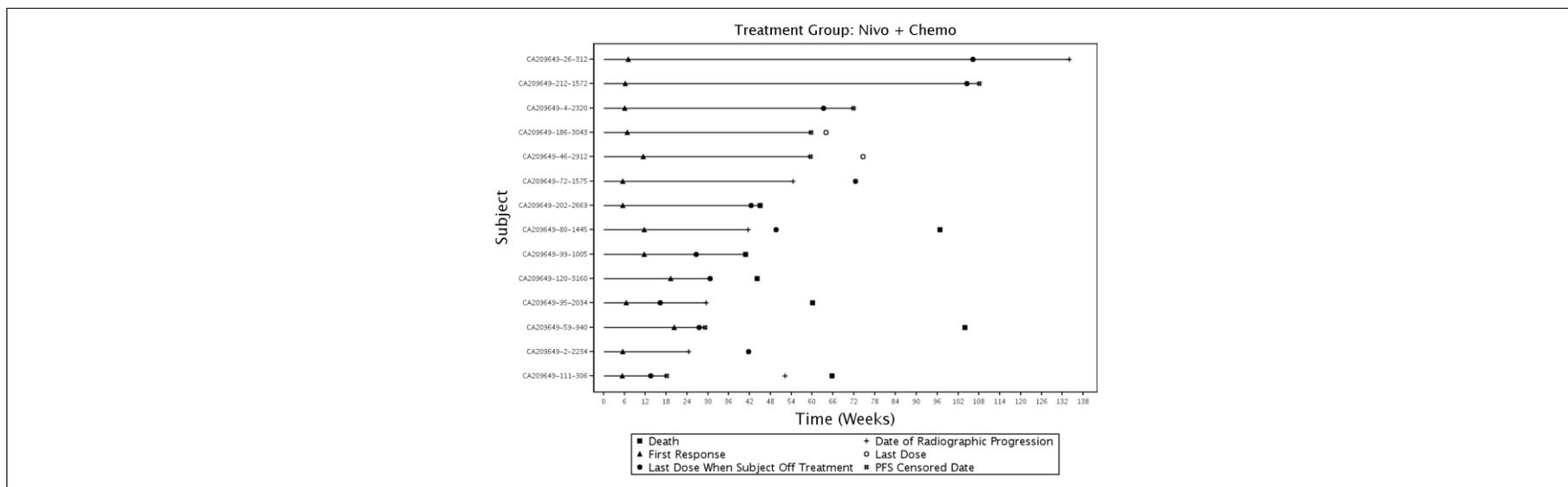


Abbildung 19: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation, Nivolumab + FOLFOX/ XELOX)

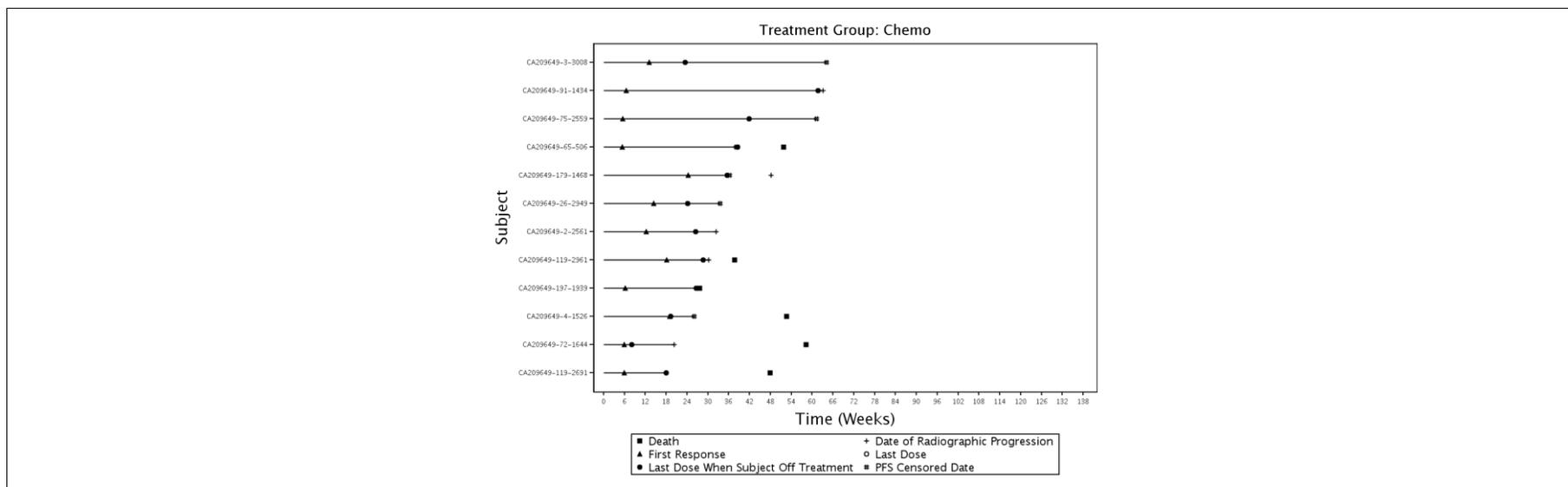


Abbildung 20: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-649 (EAC-Teilpopulation, FOLFOX/ XELOX)

Unter der Kombinationstherapie Nivolumab + FOLFOX/ XELOX war in allen drei Populationen (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom-Teilpopulation und EAC-Teilpopulation) der Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch wegen UE größer als unter FOLFOX/ XELOX (Tabelle 4-69, Tabelle 4-70 und Tabelle 4-71). Diese Patienten hatten jedoch trotzdem die Chance auf ein langes Ansprechen. Dies zeigt sich sehr eindrücklich in der Zusatzanalyse der Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE. Somit können auch diese Patienten insgesamt lange profitieren, ohne eine weitere antineoplastische Therapie mit neuen unerwünschten Ereignissen zu benötigen (Abbildung 15 und Abbildung 16; Abbildung 17 und Abbildung 18; Abbildung 19 und Abbildung 20).

Weitere Analysen: UE von besonderem Interesse (AESI) und UE auf SOC/PT-Ebene

Die weiteren Analysen zu UE von besonderem Interesse (AESI) sowie zu UE auf SOC/PT-Ebene (siehe Abschnitt 4.2.5.4) werden im separaten Anhang 4-G dargestellt. Die Einordnung von und der Umgang mit UE ist in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.

UE von besonderem Interesse (AESI)

Erwartungsgemäß traten spezifische UE (select UE) und spezifische immunvermittelte UE (imUE) vor allem bei Behandlung mit Immuntherapeutika auf. Für die gesamte Studienpopulation von CA209-649 wurden diese UE genauer analysiert: Die meisten spezifischen UE und imUE unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX waren jedoch vom Grad 1 oder 2 außer in den imUE-Kategorien Hepatitis, Nephritis und renale Dysfunktion sowie Diarrhö/Kolitis, in denen einige Ereignisse vom Grad 3-4 waren. Unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX auftretende spezifische UE (select UE) und imUE – einschließlich der Grade 3 und 4 – waren mit den bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement (8) gut behandelbar. Mit Ausnahme der endokrinen UE waren die meisten im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden spezifischen UE und imUE zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts reversibel; die mediane Zeit bis zum Abklingen der UE reichte von 0,14 bis 72,14 Wochen für diese spezifischen UE. Die meisten irreversiblen endokrinen UE können mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden. Einige endokrine UE wurden aufgrund der anhaltenden Notwendigkeit einer Hormonersatztherapie noch nicht als abgeklungen betrachtet.

Weitere UE von besonderem Interesse (OESI) traten in beiden Behandlungsarmen selten auf, und es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe separater Anhang 4-G).

UE auf SOC/PT-Ebene

Nivolumab wurde im Verumarm zusätzlich zur Chemotherapie des Kontrollarms gegeben. Erwartungsgemäß traten einzelne UE nach SOC bzw. nach PT häufiger unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX als unter FOLFOX/ XELOX auf (siehe separater Anhang 4-G).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – CA209-649

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.
- 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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.

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

Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (1. Teil)

Endpunkte Studie CA209-649	Region	ECOG Performance Status	Chemotherapieregime	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose ⁽¹⁾	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Krankheitsstatus	Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs	Vorangegangene Radiotherapie	Lauren-Klassifikation
Endpunkt Mortalität													
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS													
EQ-5D-VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga													
FACT-Ga	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-G	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-GaCS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Endpunkte Verträglichkeit – UE-Hauptkategorien													
Jegliches UE	●	○	○	● ⁽²⁾	● ⁽²⁾	●	●	○	○	○	○	○	○
UE Grad ≥ 3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Abbruch wegen UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

<p>Endpunkte Studie CA209-649</p>	Region	ECOG Performance Status	Chemotherapieregime	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose⁽¹⁾	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Krankheitsstatus	Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs	Vorangegangene Radiotherapie	Lauren-Klassifikation
<p>● = Gemäß Studienprotokoll geplante Subgruppenanalyse; ○ = Für das vorliegende Dossier durchgeführte Subgruppenanalyse; BICR = Blinded Independent Central Review; CPS = Combined Positive Score; ; EAC = Adenokarzinome des Ösophagus; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visueller Analogskalenwert; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; LLN = Lower Limit of Normal; MSI-H = Mikrosatelliteninstabilität hoch; MSS = Mikrosatelliten stabil; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>(1) Das Subgruppenmerkmal Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose entfällt für die EAC-Teilpopulation, da bei allen Patienten dieser Teilpopulation die Lokalisation der Ösophagus ist.</p> <p>(2) Das gemäß Studienprotokoll definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65 – < 75 vs. ≥ 75 – < 85 vs. ≥ 85 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) enthält die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I und II.</p>													

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

Tabelle 4-73: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (2. Teil)

Endpunkte Studie CA209-649	Vorhandensein von Siegelringzellen	TNM-Metastasen-Status	Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion	Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation	Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	Peritonealmetastasen	Lebermetastasen	Infektion mit Helicobacter pylori	HER2-Status I	HER2-Status II	Albuminwert bei Studienbeginn	Mikrosatelliten-Status	PD-L1 CPS-Status
Endpunkt Mortalität													
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	○
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS													
EQ-5D-VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga													
FACT-Ga	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-G	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FACT-GaCS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Endpunkte Verträglichkeit – UE-Hauptkategorien													
Jegliches UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Grad ≥ 3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Abbruch wegen UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

<p>Endpunkte Studie CA209-649</p>	<p>Vorhandensein von Siegelringzellen</p>	<p>TNM-Metastasen-Status</p>	<p>Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion</p>	<p>Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation</p>	<p>Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung</p>	<p>Peritonealmetastasen</p>	<p>Lebermetastasen</p>	<p>Infektion mit Helicobacter pylori</p>	<p>HER2-Status I</p>	<p>HER2-Status II</p>	<p>Albuminwert bei Studienbeginn</p>	<p>Mikrosatelliten-Status</p>	<p>PD-L1 CPS-Status</p>
<p>● = Gemäß Studienprotokoll geplante Subgruppenanalyse; ○ = Für das vorliegende Dossier durchgeführte Subgruppenanalyse; BICR = Blinded Independent Central Review; CPS = Combined Positive Score; ; EAC = Adenokarzinome des Ösophagus; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visueller Analogskalenwert; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; LLN = Lower Limit of Normal; MSI-H = Mikrosatelliteninstabilität hoch; MSS = Mikrosatelliten stabil; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>													
<p>(1) Das Subgruppenmerkmal Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose entfällt für die EAC-Teilpopulation, da bei allen Patienten dieser Teilpopulation die Lokalisation der Ösophagus ist.</p>													
<p>(2) Das gemäß Studienprotokoll definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65 – < 75 vs. ≥ 75 – < 85 vs. ≥ 85 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) enthält die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I und II.</p>													

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-74 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.

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

Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (PD-L1-positiv-Population; 1. Teil)

Endpunkte⁽¹⁾													
Studie CA209-649	Region	ECOG Performance Status	Chemotherapieregime	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Krankheitsstatus	Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs	Vorangegangene Radiotherapie	Laurén-Klassifikation
Endpunkt Mortalität													
Gesamt-überleben	0,6674	0,1888	0,9970	0,8105	0,4504	0,2568	0,6148	0,3448	0,7296	0,3974	0,7933	0,0089*	0,8439
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS													
EQ-5D-VAS ⁽²⁾	0,1673	0,6808	0,4384	0,7867	0,9556	0,4051	0,2685	0,8708	0,8446	0,4925	0,4754	0,2797	0,9789
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga													
FACT-Ga ⁽³⁾	0,4818	0,1408	0,4411	0,3983	0,4731	0,8212	0,6144	0,6280	0,7364	0,6762	0,9217	0,6598	0,6365
FACT-G ⁽⁴⁾	0,3417	0,1289	0,7207	0,7766	0,7385	0,6289	0,2488	0,4891	0,1235	0,8956	0,7427	0,9511	0,8523
FACT-GaCS ⁽⁵⁾	0,8696	0,3808	0,8410	0,3913	0,1829	0,1725	0,8243	0,7207	0,9438	0,4858	0,9941	0,7023	0,9117
Endpunkte Verträglichkeit⁽⁶⁾ – UE-Hauptkategorien													
Jegliches UE	0,9711	0,8023	0,9995	0,5657	0,4595	0,7976	0,9917	0,6774	0,2012	0,6848	0,7164	0,7824	0,9959
UE Grad ≥ 3	0,2644	0,3097	0,3079	0,8563	0,3021	0,1583	0,2151	0,7676	0,8664	0,7641	0,4037	0,5723	0,3950
SUE	0,8888	0,0723	0,5962	0,8196	0,3168	0,8967	0,7358	0,7917	0,9625	0,9433	0,5783	0,8018	0,1503
Abbruch wegen UE	0,0497*	0,5774	0,0558	0,9692	0,9047	0,6141	0,0836	0,2013	0,0011*	0,1034	0,7158	0,1169	0,7689

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

Endpunkte ⁽¹⁾	Studie	CA209-649	Region	ECOG Performance Status	Chemotherapieregime	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Krankheitsstatus	Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs	Vorangegangene Radiotherapie	Lauren-Klassifikation
<p>BICR = Blinded Independent Central Review; CPS = Combined Positive Score; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visueller Analogskalenwert; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>															
<p>(1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). (2) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm. (3) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15,1 Punkte. (4) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte. (5) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 8,2 Punkte. (6) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.</p>															

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

Tabelle 4-75: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (PD-L1-positiv-Population; 2. Teil)

Endpunkte ⁽¹⁾	Vorhandensein von Siegelringzellen	TNM-Metastasen-Status	Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion	Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation	Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	Peritonealmetastasen	Lebermetastasen	Infektion mit <i>Helicobacter pylori</i>	HER2-Status I	HER2-Status II	Albuminwert bei Studienbeginn	Mikrosatelliten-Status	PD-L1 CPS-Status
Studie CA209-649													
Endpunkt Mortalität													
Gesamtüberleben	0,7534	0,6905	0,1939	0,3703	0,6444	0,8463	0,2141	0,4620	N.M.E.	N.M.E.	0,1645	0,1571	0,1327
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS													
EQ-5D-VAS ⁽²⁾	0,6073	0,4150	0,6906	0,7049	0,0759	0,8140	0,5428	0,3722	N.M.E.	N.M.E.	0,1434	0,1308	0,0087*
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga													
FACT-Ga ⁽³⁾	0,6180	0,7160	0,4583	0,5499	0,2492	0,8311	0,8582	0,3155	N.M.E.	N.M.E.	0,7276	0,7716	0,4144
FACT-G ⁽⁴⁾	0,2070	0,8238	0,5597	0,5004	0,2943	0,6215	0,5236	0,0396*	N.M.E.	N.M.E.	0,7329	0,0777	0,5530
FACT-GaCS ⁽⁵⁾	0,4400	0,8898	0,9611	0,4870	0,0544	0,2668	0,6535	0,6522	N.M.E.	N.M.E.	0,7227	0,2352	0,4548
Endpunkte Verträglichkeit⁽⁶⁾ – UE-Hauptkategorien													
Jegliches UE	0,1456	0,7226	0,6370	0,7543	0,0056*	0,9279	0,6608	0,6231	N.M.E.	N.M.E.	0,1833	0,3903	0,4522
UE Grad ≥ 3	0,7029	0,3655	0,7289	0,6315	0,7580	0,4677	0,4907	0,6121	N.M.E.	N.M.E.	0,2230	0,2808	0,7265
SUE	0,6799	0,9663	0,8434	0,7897	0,4883	0,4374	0,8701	0,2249	N.M.E.	N.M.E.	0,7792	0,1466	0,9901
Abbruch wegen UE	0,1259	0,2203	0,4132	0,5096	0,0006*	0,7711	0,1030	0,2939	N.M.E.	N.M.E.	0,9678	0,4938	0,1121

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

<p>Endpunkte⁽¹⁾ Studie CA209-649</p>	<p>Vorhandensein von Siegelringzellen</p>	<p>TNM-Metastasen-Status</p>	<p>Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion</p>	<p>Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation</p>	<p>Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung</p>	<p>Peritonealmetastasen</p>	<p>Lebermetastasen</p>	<p>Infektion mit Helicobacter pylori</p>	<p>HER2-Status I</p>	<p>HER2-Status II</p>	<p>Albuminwert bei Studienbeginn</p>	<p>Mikrosatelliten-Status</p>	<p>PD-L1 CPS-Status</p>
<p>BICR = Blinded Independent Central Review; CPS = Combined Positive Score; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visueller Analogskalenwert; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>													
<p>(1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). (2) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm. (3) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15,1 Punkte. (4) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte. (5) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 8,2 Punkte. (6) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.</p>													

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

Tabelle 4-76: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (Magenkarzinom-Teilpopulation; 1. Teil)

Endpunkte⁽¹⁾													
Studie CA209-649	Region	ECOG Performance Status	Chemotherapieregime	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Krankheitsstatus	Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs	Vorangegangene Radiotherapie	Laurén-Klassifikation
Endpunkt Mortalität													
Gesamtüberleben	0,7377	0,2105	0,7540	0,7749	0,7285	0,1372	0,7874	0,1522	0,5933	0,4584	0,8614	0,0025*	0,4372
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS													
EQ-5D-VAS ⁽²⁾	0,1859	0,7648	0,5613	0,9097	0,9542	0,4181	0,2589	0,7116	0,6567	0,4883	0,4550	0,2010	0,8027
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga													
FACT-Ga ⁽³⁾	0,6737	0,2564	0,7108	0,3679	0,6513	0,9993	0,6198	0,4036	0,6585	0,7132	0,8639	0,6825	0,4763
FACT-G ⁽⁴⁾	0,3394	0,3813	0,4909	0,8139	0,9711	0,3101	0,1979	0,2242	0,0970	0,8992	0,7863	0,4080	0,6697
FACT-GaCS ⁽⁵⁾	0,9884	0,3918	0,9269	0,7838	0,3589	0,1537	0,8489	0,4517	0,6570	0,4606	0,8098	0,6668	0,8450
Endpunkte Verträglichkeit⁽⁶⁾ – UE-Hauptkategorien													
Jegliches UE	0,7562	0,4294	0,6264	0,5908	0,7546	0,9977	0,9940	0,8534	0,2016	0,6848	0,6410	0,4959	0,6708
UE Grad ≥ 3	0,1725	0,6031	0,4752	0,8407	0,1099	0,1079	0,1420	0,5355	0,9986	0,7303	0,2311	0,2232	0,4032
SUE	0,8991	0,1488	0,6854	0,8344	0,3114	0,5784	0,6610	0,5024	0,8739	0,9496	0,5921	0,9630	0,2664
Abbruch wegen UE	0,0611	0,5156	0,0271*	0,7537	0,8818	0,7595	0,0640	0,2504	0,0147*	0,1920	0,8544	0,2241	0,8491

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

Endpunkte ⁽¹⁾	Studie	CA209-649	Region	ECOG Performance Status	Chemotherapieregime	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Krankheitsstatus	Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs	Vorangegangene Radiotherapie	Lauren-Klassifikation
<p>BICR = Blinded Independent Central Review; CPS = Combined Positive Score; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visueller Analogskalenwert; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>															
<p>(1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). (2) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm. (3) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15,1 Punkte. (4) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte. (5) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 8,2 Punkte. (6) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.</p>															

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

Tabelle 4-77: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (Magenkarzinom-Teilpopulation; 2. Teil)

Endpunkte ⁽¹⁾ Studie CA209-649	Vorhandensein von Siegelringzellen	TNM-Metastasen-Status	Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion	Anzahl der Organe mit BICR- bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation	Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	Peritonealmetastasen	Lebermetastasen	Infektion mit <i>Helicobacter pylori</i>	HER2-Status I	HER2-Status II	Albuminwert bei Studienbeginn	Mikrosatelliten-Status	PD-L1 CPS-Status
Endpunkt Mortalität													
Gesamtüberleben	0,6031	0,4745	0,0766	0,3633	0,4841	0,7646	0,0854	0,4443	N.M.E.	N.M.E.	0,1092	0,1441	0,0328*
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS													
EQ-5D-VAS ⁽²⁾	0,5163	0,4463	0,8191	0,9202	0,0920	0,8015	0,5042	0,2605	N.M.E.	N.M.E.	0,0819	0,1262	0,0078*
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga													
FACT-Ga ⁽³⁾	0,9907	0,8359	0,4148	0,3499	0,2224	0,9837	0,8583	0,4121	N.M.E.	N.M.E.	0,6167	0,8116	0,2841
FACT-G ⁽⁴⁾	0,3903	0,9353	0,5622	0,2937	0,1775	0,7805	0,5319	0,0605	N.M.E.	N.M.E.	0,9526	0,0881	0,4334
FACT-GaCS ⁽⁵⁾	0,5700	0,6391	0,8151	0,6619	0,0949	0,2462	0,4704	0,5030	N.M.E.	N.M.E.	0,6950	0,2413	0,2361
Endpunkte Verträglichkeit⁽⁶⁾ – UE-Hauptkategorien													
Jegliches UE	0,3858	0,5192	0,4869	0,7999	0,0165*	0,6562	0,5211	0,6856	N.M.E.	N.M.E.	0,3560	0,4425	0,6446
UE Grad ≥ 3	0,9953	0,4889	0,7052	0,3914	0,5368	0,3621	0,8058	0,7829	N.M.E.	N.M.E.	0,1429	0,1891	0,9535
SUE	0,9521	0,8242	0,9425	0,6232	0,3003	0,3667	0,9208	0,1200	N.M.E.	N.M.E.	0,6074	0,1718	0,8079
Abbruch wegen UE	0,0878	0,1900	0,5021	0,6479	0,0140*	0,9279	0,3189	0,3547	N.M.E.	N.M.E.	0,9573	0,4635	0,2292

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

<p>Endpunkte⁽¹⁾ Studie CA209-649</p>	<p>Vorhandensein von Siegelringzellen</p>	<p>TNM-Metastasen-Status</p>	<p>Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion</p>	<p>Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation</p>	<p>Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung</p>	<p>Peritonealmetastasen</p>	<p>Lebermetastasen</p>	<p>Infektion mit Helicobacter pylori</p>	<p>HER2-Status I</p>	<p>HER2-Status II</p>	<p>Albuminwert bei Studienbeginn</p>	<p>Mikrosatelliten-Status</p>	<p>PD-L1 CPS-Status</p>
<p>BICR = Blinded Independent Central Review; CPS = Combined Positive Score; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visueller Analogskalenwert; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>													
<p>(1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). (2) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm. (3) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15,1 Punkte. (4) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte. (5) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 8,2 Punkte. (6) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.</p>													

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

Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (EAC-Teilpopulation; 1. Teil)

Endpunkte ⁽¹⁾												
Studie CA209-649												
	Region	ECOG Performance Status	Chemotherapieregime	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Krankheitsstatus	Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs	Vorangegangene Radiotherapie	Laurén-Klassifikation
Endpunkt Mortalität												
Gesamtüberleben	0,8430	0,7215	0,2697	0,8364	0,4439	0,3696	N.M.E.	0,2826	N.M.E.	0,7450	0,9058	0,0050*
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS												
EQ-5D-VAS ⁽²⁾	0,9547	0,8024	0,8492	0,8573	0,8540	0,9608	N.M.E.	0,5185	N.M.E.	0,8904	0,8311	0,0582
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga												
FACT-Ga ⁽³⁾	0,9941	0,1942	0,2223	0,9064	0,8720	0,6560	N.M.E.	0,7725	N.M.E.	0,9928	0,9917	0,3110
FACT-G ⁽⁴⁾	0,2143	0,0468*	0,2849	0,8468	0,7143	0,1444	N.M.E.	0,7560	N.M.E.	0,9427	0,1622	0,4575
FACT-GaCS ⁽⁵⁾	0,9922	0,9262	0,7710	0,0849	0,4007	0,9982	N.M.E.	0,8166	N.M.E.	0,5971	0,3385	0,3172
Endpunkte Verträglichkeit⁽⁶⁾ – UE-Hauptkategorien												
Jegliches UE	0,7536	0,0961	0,3258	0,8242	0,0224*	0,5770	N.M.E.	0,1496	N.M.E.	0,7718	0,4472	0,0406*
UE Grad ≥ 3	0,7469	0,1898	0,3763	0,8968	0,1769	0,8193	N.M.E.	0,5311	N.M.E.	0,6606	0,3348	0,5268
SUE	0,8006	0,1784	0,3961	0,5262	0,7197	0,2584	N.M.E.	0,5895	N.M.E.	0,5606	0,7878	0,0681
Abbruch wegen UE	0,9451	0,9479	0,1869	0,6058	0,5807	0,3307	N.M.E.	0,0623	N.M.E.	0,7019	0,6623	0,0561

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

<p>Endpunkte⁽¹⁾ Studie CA209-649</p>											
Region	ECOG Performance Status	Chemotherapieregime	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Krankheitsstatus	Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs	Vorangegangene Radiotherapie	Laurén-Klassifikation
<p>BICR = Blinded Independent Central Review; CPS = Combined Positive Score; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visueller Analogskalenwert; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>											
<p>(1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). (2) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm. (3) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15,1 Punkte. (4) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte. (5) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 8,2 Punkte. (6) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.</p>											

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

Tabelle 4-79: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-649 und alle Effektmodifikatoren (EAC-Teilpopulation; 2. Teil)

Endpunkte⁽¹⁾	Vorhandensein von Siegelringzellen	TNM-Metastasen-Status	Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion	Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation	Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	Peritonealmetastasen	Lebermetastasen	Infektion mit Helicobacter pylori	HER2-Status I	HER2-Status II	Albuminwert bei Studienbeginn	Mikrosatelliten-Status	PD-L1 CPS-Status
Studie CA209-649													
Endpunkt Mortalität													
Gesamtüberleben	N.M.E.	N.M.E.	0,2223	0,9122	0,2639	0,8723	0,2965	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,7783	N.M.E.	0,1365
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS													
EQ-5D-VAS ⁽²⁾	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,2362	N.M.E.	0,7676	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,5020	N.M.E.	0,6634
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga													
FACT-Ga ⁽³⁾	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,6646	N.M.E.	0,9428	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,9937	N.M.E.	0,9927
FACT-G ⁽⁴⁾	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,8090	N.M.E.	0,9506	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,9908	N.M.E.	0,5513
FACT-GaCS ⁽⁵⁾	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,6967	N.M.E.	0,4850	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,9923	N.M.E.	0,9907
Endpunkte Verträglichkeit⁽⁶⁾ – UE-Hauptkategorien													
Jegliches UE	N.M.E.	N.M.E.	0,5638	0,9498	0,6695	N.M.E.	0,6839	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,0833	N.M.E.	0,3126
UE Grad ≥ 3	N.M.E.	N.M.E.	0,6176	0,5620	0,4790	N.M.E.	0,2299	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,8658	N.M.E.	0,3031
SUE	N.M.E.	N.M.E.	0,9391	0,6823	0,7229	N.M.E.	0,8537	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,5079	N.M.E.	0,4160
Abbruch wegen UE	N.M.E.	N.M.E.	0,3143	0,4617	0,0322*	N.M.E.	0,0650	N.M.E.	N.M.E.	N.M.E.	0,8378	N.M.E.	0,1598

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

<p>Endpunkte⁽¹⁾ Studie CA209-649</p>	<p>Vorhandensein von Siegelringzellen</p>	<p>TNM-Metastasen-Status</p>	<p>Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion</p>	<p>Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation</p>	<p>Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung</p>	<p>Peritonealmetastasen</p>	<p>Lebermetastasen</p>	<p>Infektion mit Helicobacter pylori</p>	<p>HER2-Status I</p>	<p>HER2-Status II</p>	<p>Albuminwert bei Studienbeginn</p>	<p>Mikrosatelliten-Status</p>	<p>PD-L1 CPS-Status</p>
<p>BICR = Blinded Independent Central Review; CPS = Combined Positive Score; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – visueller Analogskalenwert; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>													
<p>(1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). (2) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm. (3) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15,1 Punkte. (4) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte. (5) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 8,2 Punkte. (6) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.</p>													

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.

Subgruppenanalysen

Die Tabelle 4-5 in 4.2.5.5. und die vorhergehenden Tabellen geben eine Übersicht über die Subgruppen inkl. der gemäß Studienprotokoll geplanten Subgruppenanalysen.

Die Methodik zur Subgruppenanalyse ist beschrieben in Abschnitt 4.2.5.5; im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse dargestellt.

Begründung, dass keine Meta-Analysen durchgeführt werden

Es liegt nur eine RCT (CA209-649) zum direkten Vergleich von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX versus FOLFOX/ XELOX vor. Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle untersuchten Endpunkte.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Für alle relevanten Endpunkte werden die Interaktions-p-Werte aller Tests der Subgruppenanalysen dargestellt. Ausschließlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ (Beleg für eine Effektmodifikation) werden anschließend wie in Abschnitt

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

4.2.5.5 beschrieben tabellarisch dargestellt. Alle Subgruppenanalysen inkl. derjenigen ohne Beleg für eine Effektmodifikation sowie die Subgruppenanalysen für weitere Endpunkte sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-649 – (PD-L1-positiv-Population)

Gesamtüberleben (OS) Subgruppen	Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	473	363 (76,7)	14,39 (13,08; 16,23)	482	416 (86,3)	11,10 (10,02; 12,09)	0,687 (0,596; 0,791) <0,0001	
Vorangegangene Radiotherapie								0,0089*
ja	44	37 (84,1)	9,79 (5,62; 13,93)	42	35 (83,3)	12,58 (10,94; 16,46)	1,242 (0,781; 1,975) 0,3571	
nein	429	326 (76,0)	15,51 (13,54; 16,66)	440	381 (86,6)	10,87 (9,76; 11,96)	0,648 (0,558; 0,752) <0,0001	
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab (1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.								

Fazit Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – PD-L1-positiv-Population

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

Für das Subgruppenmerkmal Vorangegangene Radiotherapie waren die Effektschätzer der Subgruppen nicht gleichgerichtet: Für die Subgruppe nein war er gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppe ja nicht. Jedoch erwies sich der Effekt in der Subgruppe ja als statistisch nicht signifikant.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-649 – (Magenkarzinom-Teilpopulation)

Gesamtüberleben (OS) Subgruppen	Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	417	319 (76,5)	14,46 (13,14; 16,33)	420	362 (86,2)	11,10 (9,99; 12,48)	0,681 (0,585; 0,792) <0,0001	
Vorangegangene Radiotherapie								0,0025*
ja	30	26 (86,7)	8,57 (5,16; 13,93)	29	24 (82,8)	12,42 (10,15; 18,69)	1,594 (0,901; 2,820) 0,1062	
nein	387	293 (75,7)	15,64 (13,57; 16,79)	391	338 (86,4)	10,87 (9,76; 12,48)	0,641 (0,547; 0,750) <0,0001	

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

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
Gesamtüberleben (OS) Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
PD-L1 CPS-Status								0,0328*
≥ 10	327	242 (74,0)	16,07 (13,96; 17,81)	341	289 (84,8)	10,81 (9,72; 12,09)	0,632 (0,533; 0,751) <0,0001	
< 10	90	77 (85,6)	12,07 (9,86; 14,19)	79	73 (92,4)	13,08 (9,82; 15,24)	0,930 (0,675; 1,281) 0,6568	
CPS = Combined Positive Score; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1 (1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.								

Fazit Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – Magenkarzinom-Teilpopulation

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

Für das Subgruppenmerkmal Vorangegangene Radiotherapie waren die Effektschätzer der Subgruppen nicht gleichgerichtet: Für die Subgruppe nein war er gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppe ja nicht. Jedoch erwies sich der Effekt in der Subgruppe ja als statistisch nicht signifikant. Für das Subgruppenmerkmal PD-L1 CPS-Status waren die Effektschätzer der Subgruppen gleichgerichtet.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

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

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse.

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-649 – (EAC-Teilpopulation)

Gesamtüberleben (OS) Subgruppen	Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	56	44 (78,6)	11,24 (8,57; 21,22)	62	54 (87,1)	11,27 (8,48; 12,91)	0,734 (0,491; 1,097) 0,1291	
Laurén-Klassifikation								0,0050*
intestinaler Typ	21	17 (81,0)	15,11 (8,38; 22,24)	25	20 (80,0)	12,91 (11,27; 18,04)	0,919 (0,480; 1,761) 0,7993	
diffuser Typ	10	6 (60,0)	19,04 (0,89; N.A.)	11	11 (100,0)	4,27 (2,50; 6,87)	0,251 (0,085; 0,745) 0,0078	
gemischter Typ	5	4 (80,0)	N.M.E.	2	2 (100,0)	N.M.E.	N.M.E.	
unbekannt	20	17 (85,0)	9,64 (4,11; 23,20)	24	21 (87,5)	11,01 (7,20; 17,31)	N.M.E.	
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar								
(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.								
(2) Unstratifizierter Log-rank Test.								
(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.								

Fazit Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – EAC-Teilpopulation

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

Für das Subgruppenmerkmal Laurén-Klassifikation waren die Effektschätzer der Subgruppen gleichgerichtet. Die Subgruppe intestinaler Typ war konsistent zur Gesamtanalyse. Die Subgruppe diffuser Typ wies einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX auf.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse.

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

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D-VAS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm – (PD-L1-positiv-Population)

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	413	167 (40,4)	246 (59,6)	19,35 (15,67; 25,66)	392	189 (48,2)	203 (51,8)	11,83 (10,18; 13,86)	0,653 (0,529; 0,806) <0,0001	
PD-L1 CPS-Status										0,0087*
≥ 10	324	123 (38,0)	201 (62,0)	22,51 (17,51; 32,33)	315	153 (48,6)	162 (51,4)	11,07 (9,00; 13,21)	0,569 (0,447; 0,724) <0,0001	
< 10	89	44 (49,4)	45 (50,6)	12,06 (8,84; 25,66)	77	36 (46,8)	41 (53,2)	14,52 (9,40; 17,97)	1,125 (0,722; 1,754) 0,6188	
CPS = Combined Positive Score; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1										
(1) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.										
(2) Unstratifizierter Log-rank Test.										
(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate sowie mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.										

Fazit Endpunkt EQ-5D-VAS (PD-L1-positiv-Population)

Für die Subgruppenanalyse nach PD-L1 CPS-Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

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

Für das Subgruppenmerkmal PD-L1 CPS-Status waren die Effektschätzer der Subgruppen nicht gleichgerichtet: Für die Subgruppe ≥ 10 war er gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppe < 10 nicht. Jedoch erwies sich der Effekt in der Subgruppe < 10 als statistisch nicht signifikant.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für Endpunkt EQ-5D-VAS aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm – (Magenkarzinom-Teilpopulation)

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽³⁾
Alle Patienten	369	150 (40,7)	219 (59,3)	19,35 (15,67; 26,02)	344	168 (48,8)	176 (51,2)	12,19 (10,18; 14,16)	0,646 (0,517; 0,807) <0,0001	
PD-L1 CPS-Status										0,0078*
≥ 10	286	108 (37,8)	178 (62,2)	23,56 (17,87; 34,04)	275	133 (48,4)	142 (51,6)	11,76 (9,20; 13,86)	0,554 (0,428; 0,717) <0,0001	
< 10	83	42 (50,6)	41 (49,4)	10,81 (6,57; 16,23)	69	35 (50,7)	34 (49,3)	12,71 (9,40; 17,97)	1,125 (0,715; 1,769) 0,6522	

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

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽³⁾
CPS = Combined Positive Score; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1										
(1) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate sowie mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.										

Fazit Endpunkt EQ-5D-VAS (Magenkarzinom-Teilpopulation)

Für die Subgruppenanalyse nach PD-L1 CPS-Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal PD-L1 CPS-Status waren die Effektschätzer der Subgruppen nicht gleichgerichtet: Für die Subgruppe ≥ 10 war er gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppe < 10 nicht. Jedoch erwies sich der Effekt in der Subgruppe < 10 als statistisch nicht signifikant.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse.

Fazit Endpunkt EQ-5D-VAS (EAC-Teilpopulation)

Für die Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für Endpunkte Lebensqualität

Fazit Endpunkt FACT-Ga (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation)

Für die Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

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

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für Endpunkt FACT-G aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte – (PD-L1-positiv-Population)

FACT-G Subgruppen	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	388	108 (27,8)	280 (72,2)	23,69 (21,03; N.A.)	354	111 (31,4)	243 (68,6)	15,80 (10,45; N.A.)	0,622 (0,476; 0,813) 0,0008	
Infektion mit Helicobacter pylori										0,0396*
ja	55	11 (20,0)	44 (80,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	50	24 (48,0)	26 (52,0)	8,25 (4,17; N.A.)	0,351 (0,171; 0,719) 0,0024	
nein	229	71 (31,0)	158 (69,0)	22,08 (15,28; N.A.)	232	64 (27,6)	168 (72,4)	21,03 (14,95; N.A.)	0,761 (0,539; 1,074) 0,2354	
unbekannt	103	26 (25,2)	77 (74,8)	N.A. (14,23; N.A.)	72	23 (31,9)	49 (68,1)	15,80 (6,97; N.A.)	N.M.E.	
nicht berichtet	1	0	1 (100,0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar (1) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate sowie mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.										

Fazit Endpunkt FACT-G (PD-L1-positiv-Population)

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

Für das Subgruppenmerkmal Infektion mit *Helicobacter pylori* waren die Effektschätzer der Subgruppen ja und nein gleichgerichtet zur Gesamtanalyse.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

Fazit Endpunkt FACT-G (Magenkarzinom-Teilpopulation)

Für die Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse.

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

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für Endpunkt FACT-G aus CA209-649 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7,8 Punkte – (EAC-Teilpopulation)

FACT-G Subgruppen	Nivo+ FOLFOX/ XELOX				FOLFOX/ XELOX				Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	40	10 (25,0)	30 (75,0)	15,97 (9,99; N.A.)	43	12 (27,9)	31 (72,1)	N.A. (4,86; N.A.)	0,652 (0,274; 1,552) 0,3783	
ECOG Performance Status										0,0468*
0	20	7 (35,0)	13 (65,0)	15,97 (3,55; N.A.)	22	4 (18,2)	18 (81,8)	N.A. (4,21; N.A.)	1,588 (0,455; 5,543) 0,4648	
1	20	3 (15,0)	17 (85,0)	N.A. (5,32; N.A.)	21	8 (38,1)	13 (61,9)	5,22 (1,87; N.A.)	0,196 (0,047; 0,825) 0,0502	
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab										
(1) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate sowie mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.										

Fazit Endpunkt FACT-G (EAC-Teilpopulation)

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

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

Für das Subgruppenmerkmal ECOG Performance Status waren die Effektschätzer der Subgruppen nicht gleichgerichtet. Die Subgruppe 0 war nicht gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, jedoch erwies sich der Effekt in dieser Subgruppe als statistisch nicht signifikant. Die Subgruppe 1 war gleichgerichtet zur Gesamtanalyse und wies einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX auf.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse.

Fazit Endpunkt FACT-GaCS (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation)

Für die Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

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

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (PD-L1-positiv-Population)

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	468	466 (99,6)	0,13 (0,10; 0,20)	465	452 (97,2)	0,16 (0,13; 0,23)	1,040 (0,914; 1,184) 0,6229	
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung								0,0056*
< 6 Monate	394	392 (99,5)	0,13 (0,10; 0,23)	395	385 (97,5)	0,20 (0,13; 0,26)	1,027 (0,892; 1,182) 0,7806	
6 Monate bis < 1 Jahr	9	9 (100,0)	0,03 (0,03; 0,23)	20	18 (90,0)	0,23 (0,03; 0,72)	3,369 (1,331; 8,531) 0,0070	
≥ 1 Jahr	65	65 (100,0)	0,10 (0,07; 0,49)	50	49 (98,0)	0,10 (0,07; 0,20)	0,881 (0,605; 1,283) 0,4543	
<p>UE bis 100 Tage nach Behandlungsende</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression der Grunderkrankung repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.</p> <p>(2) Unstratifizierter Log-rank Test.</p> <p>(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p>								

Fazit Endpunkt jegliches UE (PD-L1-positiv-Population)

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

Für das Subgruppenmerkmal Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung waren die Effektschätzer der Subgruppen nicht gleichgerichtet: Für die Subgruppen < 6 Monate und 6 Monate bis < 1 Jahr waren sie gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppe ≥ 1 Jahr nicht. Jedoch war die Patientenzahl in der Subgruppe 6 Monate bis < 1 Jahr klein. Daher wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

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

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Magenkarzinom-Teilpopulation)

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	413	412 (99,8)	0,13 (0,10; 0,20)	406	393 (96,8)	0,20 (0,13; 0,30)	1,062 (0,924; 1,220) 0,4754	
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung								0,0165*
< 6 Monate	348	347 (99,7)	0,13 (0,10; 0,23)	353	343 (97,2)	0,20 (0,16; 0,30)	1,040 (0,895; 1,208) 0,7004	
6 Monate bis < 1 Jahr	8	8 (100,0)	0,05 (0,03; 0,23)	16	14 (87,5)	0,23 (0,03; 0,72)	3,121 (1,140; 8,550) 0,0187	
≥ 1 Jahr	57	57 (100,0)	0,10 (0,07; 0,49)	37	36 (97,3)	0,10 (0,07; 0,23)	0,964 (0,630; 1,475) 0,8574	
<p>UE bis 100 Tage nach Behandlungsende</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression der Grunderkrankung repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.</p> <p>(2) Unstratifizierter Log-rank Test.</p> <p>(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p>								

Fazit Endpunkt jegliches UE (Magenkarzinom-Teilpopulation)

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

Für das Subgruppenmerkmal Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung waren die Effektschätzer der Subgruppen nicht gleichgerichtet: Für die Subgruppen < 6 Monate und 6 Monate bis < 1 Jahr waren sie gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppe ≥ 1 Jahr nicht. Jedoch war die Patientenzahl in der Subgruppe 6 Monate bis < 1 Jahr klein. Daher wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse.

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

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für Endpunkt jegliches UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (EAC-Teilpopulation)

Jegliches UE Subgruppen	Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	55	54 (98,2)	0,16 (0,07; 0,43)	59	59 (100,0)	0,10 (0,07; 0,20)	0,878 (0,605; 1,275) 0,5186	
Altersgruppe II								0,0224*
< 65 Jahre	25	25 (100,0)	0,16 (0,07; 0,39)	33	33 (100,0)	0,07 (0,03; 0,13)	0,941 (0,553; 1,603) 0,9101	
≥ 65 – < 75 Jahre	23	22 (95,7)	0,46 (0,16; 0,79)	17	17 (100,0)	0,20 (0,03; 0,26)	0,629 (0,326; 1,215) 0,1692	
≥ 75 Jahre	7	7 (100,0)	0,07 (0,03; 0,07)	9	9 (100,0)	0,16 (0,03; 1,51)	3,272 (0,913; 11,725) 0,0495	
Laurén-Klassifikation								0,0406*
intestinaler Typ	20	19 (95,0)	0,34 (0,07; 0,69)	24	24 (100,0)	0,10 (0,03; 0,23)	0,564 (0,302; 1,052) 0,0641	
diffuser Typ	10	10 (100,0)	0,07 (0,03; 0,59)	11	11 (100,0)	0,46 (0,07; 1,51)	1,758 (0,723; 4,279) 0,2192	
gemischter Typ	5	5 (100,0)	N.M.E.	2	2 (100,0)	N.M.E.	N.M.E.	
unbekannt	20	20 (100,0)	0,18 (0,03; 0,46)	22	22 (100,0)	0,05 (0,03; 0,20)	N.M.E.	

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

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
Jegliches UE Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression der Grunderkrankung repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen. HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; UE = unerwünschtes Ereignis (1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.								

Fazit Endpunkt jegliches UE (EAC-Teilpopulation)

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe II und Laurén-Klassifikation ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe II und Laurén-Klassifikation waren die Effektschätzer der Subgruppen nicht gleichgerichtet: Für die Subgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 – < 75 Jahre (Subgruppenmerkmal: Altersgruppe II) sowie intestinaler Typ (Laurén-Klassifikation) waren sie gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppen ≥ 75 Jahre (Subgruppenmerkmal: Altersgruppe II) sowie diffuser Typ (Laurén-Klassifikation) nicht. Jedoch waren die Patientenzahlen in den letztgenannten Subgruppen klein. Daher wurden die Subgruppeneffekte als zufällig angesehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse.

Fazit Endpunkte UE Grad ≥ 3 sowie SUE (PD-L1-positiv-Population, Magenkarzinom- und EAC-Teilpopulation)

Für die Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

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

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (PD-L1-positiv-Population)

Therapieabbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	468	220 (47,0)	8,74 (7,03; 12,75)	465	152 (32,7)	17,38 (9,76; N.A.)	1,357 (1,104; 1,670) 0,0037	
Region								0,0497*
Asien	116	66 (56,9)	6,24 (5,39; 8,08)	107	33 (30,8)	N.A. (7,69; N.A.)	1,860 (1,224; 2,825) 0,0031	
Nordamerika	66	23 (34,8)	N.A. (7,16; N.A.)	65	26 (40,0)	9,20 (6,01; N.A.)	0,806 (0,459; 1,416) 0,4517	
Rest der Welt	286	131 (45,8)	9,56 (7,10; N.A.)	293	93 (31,7)	17,38 (9,59; N.A.)	1,343 (1,029; 1,753) 0,0293	
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose								0,0011*
Stadium I-II	19	8 (42,1)	N.A. (2,76; N.A.)	24	15 (62,5)	5,55 (3,68; 7,62)	0,490 (0,204; 1,173) 0,1016	
Stadium III	65	26 (40,0)	14,82 (7,43; N.A.)	65	27 (41,5)	9,59 (5,88; N.A.)	0,794 (0,461; 1,365) 0,4027	
Stadium IV	383	186 (48,6)	7,75 (6,64; 10,28)	375	109 (29,1)	N.A. (11,27; N.A.)	1,652 (1,303; 2,093) <0,0001	
nicht berichtet	1	0	N.M.E.	1	1 (100,0)	N.M.E.	N.M.E.	

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

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
Therapieabbruch wegen UE Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung								0,0006*
< 6 Monate	394	186 (47,2)	8,08 (6,80; 11,79)	395	119 (30,1)	N.A. (11,27; N.A.)	1,539 (1,223; 1,938) 0,0002	
6 Monate bis < 1 Jahr	9	6 (66,7)	4,96 (0,16; N.A.)	20	7 (35,0)	17,38 (5,82; 17,38)	2,736 (0,874; 8,562) 0,0725	
≥ 1 Jahr	65	28 (43,1)	N.A. (6,93; N.A.)	50	26 (52,0)	5,98 (4,14; 9,49)	0,554 (0,320; 0,959) 0,0324	
<p>UE bis 100 Tage nach Behandlungsende</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression der Grunderkrankung repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p>								

Fazit Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (PD-L1-positiv-Population)

Für die Subgruppenanalysen nach Region, Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Region, Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung waren die Effektschätzer der Subgruppen nicht gleichgerichtet: Für die Subgruppen Asien und Rest der Welt (Subgruppenmerkmal: Region), Stadium IV (Krankheitsstadium bei Erstdiagnose) sowie < 6 Monate und 6 Monate bis < 1 Jahr (Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung) waren sie gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppen Nordamerika (Subgruppenmerkmal: Region), Stadium I-II und Stadium III (Krankheitsstadium bei Erstdiagnose) sowie ≥ 1 Jahr (Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung) nicht. In der Subgruppe ≥ 1 Jahr (Subgruppenmerkmal: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung) trat ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX auf.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

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

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Magenkarzinom-Teilpopulation)

Therapieabbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	413	201 (48,7)	8,08 (6,74; 12,29)	406	131 (32,3)	17,38 (9,76; N.A.)	1,425 (1,143; 1,777) 0,0015	
Chemotherapieregime								0,0271*
XELOX	216	113 (52,3)	7,03 (5,75; 10,91)	210	61 (29,0)	N.A. (11,07; N.A.)	1,810 (1,325; 2,471) 0,0002	
FOLFOX	197	88 (44,7)	9,89 (7,69; N.A.)	196	70 (35,7)	11,27 (8,25; N.A.)	1,116 (0,815; 1,529) 0,4912	
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose								0,0147*
Stadium I-II	17	7 (41,2)	N.A. (2,76; N.A.)	19	11 (57,9)	5,75 (3,68; N.A.)	0,529 (0,202; 1,384) 0,1864	
Stadium III	59	24 (40,7)	14,82 (7,43; N.A.)	53	20 (37,7)	10,12 (6,08; N.A.)	0,953 (0,525; 1,731) 0,8750	
Stadium IV	336	170 (50,6)	7,29 (6,28; 9,56)	333	99 (29,7)	N.A. (11,07; N.A.)	1,658 (1,294; 2,125) <0,0001	
nicht berichtet	1	0	N.M.E.	1	1 (100,0)	N.M.E.	N.M.E.	
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung								0,0140*
< 6 Monate	348	170 (48,9)	7,82 (6,57; 11,79)	353	108 (30,6)	N.A. (11,07; N.A.)	1,549 (1,217; 1,972) 0,0003	
6 Monate bis < 1 Jahr	8	5 (62,5)	7,43 (0,26; N.A.)	16	5 (31,3)	17,38 (5,82; 17,38)	2,930 (0,781; 10,987) 0,0955	
≥ 1 Jahr	57	26 (45,6)	14,82 (5,72; N.A.)	37	18 (48,6)	6,08 (4,63; 9,49)	0,653 (0,353; 1,209) 0,1726	

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

	Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
Therapieabbruch wegen UE Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression der Grunderkrankung repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen. HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; UE = unerwünschtes Ereignis (1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.								

Fazit Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (Magenkarzinom-Teilpopulation)

Für die Subgruppenanalysen nach Chemotherapieregime, Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Chemotherapieregime waren die Effektschätzer der Subgruppen gleichgerichtet zur Gesamtanalyse. Jedoch erwies sich der Effekt in der Subgruppe FOLFOX als statistisch nicht signifikant.

Für die Subgruppenmerkmale Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung waren die Effektschätzer der Subgruppen nicht gleichgerichtet: Für die Subgruppen Stadium IV (Subgruppenmerkmal: Krankheitsstadium bei Erstdiagnose) sowie < 6 Monate und 6 Monate bis < 1 Jahr (Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung) waren sie gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppen Stadium I-II und Stadium III (Subgruppenmerkmal: Krankheitsstadium bei Erstdiagnose) sowie ≥ 1 Jahr (Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung) nicht. Jedoch erwies sich der Effekt in den Subgruppen Stadium I-II und Stadium III

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

(Subgruppenmerkmal: Krankheitsstadium bei Erstdiagnose) sowie ≥ 1 Jahr (Subgruppenmerkmal: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung) als statistisch nicht signifikant.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse.

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

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-649 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (EAC-Teilpopulation)

Therapieabbruch wegen UE Subgruppen	Nivo+ FOLFOX/ XELOX			FOLFOX/ XELOX			Nivo+ FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	55	19 (34,5)	N.A. (6,93; N.A.)	59	21 (35,6)	N.A. (6,21; N.A.)	0,908 (0,487; 1,693) 0,7574	
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung								0,0322*
< 6 Monate	46	16 (34,8)	10,28 (6,90; N.A.)	42	11 (26,2)	N.A. (7,10; N.A.)	1,398 (0,647; 3,024) 0,3919	
6 Monate bis < 1 Jahr	1	1 (100,0)	N.M.E.	4	2 (50,0)	N.M.E.	N.M.E.	
≥ 1 Jahr	8	2 (25,0)	N.A. (1,31; N.A.)	13	8 (61,5)	5,55 (1,68; N.A.)	0,264 (0,054; 1,282) 0,0783	
<p>UE bis 100 Tage nach Behandlungsende</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression der Grunderkrankung repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p>								

Fazit Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (EAC-Teilpopulation)

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

Für das Subgruppenmerkmal Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung waren die Effektschätzer der Subgruppen nicht gleichgerichtet: Für die Subgruppe ≥ 1 Jahr war er gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppe < 6 Monate nicht. Jedoch waren die Patientenzahlen in den Subgruppen 6 Monate bis < 1 Jahr und ≥ 1 Jahr klein und die Effekte waren nicht sinnvoll schätzbar (N.M.E.) bzw. erwiesen sich als statistisch nicht signifikant. Daher wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse.

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).

Studie CA209-649

- Studienberichte (44, 45)
- Studienregistereinträge (38-43)
- Publikation (46)
- Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier (s. Abschnitte 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie separater Anhang 4-G)

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 Website des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- 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.

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 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-94: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

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 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-96: 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
<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.

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 4-97: 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)
<Studie 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 Website
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-98: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

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 Website*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für den direkten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie vs. die vom G-BA festgesetzte ZVT konnte die RCT CA209-649 identifiziert werden. In dieser RCT wird Nivolumab in Kombination mit den fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapieregimen FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) mit FOLFOX oder XELOX verglichen. Daher wählt BMS aus der ZVT-Auswahl FOLFOX sowie XELOX als ZVT sowohl für Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (nachfolgend: Magenkarzinom-Patientengruppe) als auch für Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus (EAC; nachfolgend EAC-Patientengruppe). Denn laut Position des G-BA zur Umsetzung der ZVT sind bei der Magenkarzinom-Patientengruppe die Therapieregime FOLFOX sowie XELOX von der ZVT umfasst (1, 2). Des Weiteren werden für die EAC-Patientengruppe laut Niederschrift und Änderung der ZVT u.a. „5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinsäure (FLO und FOLFOX)“ und „Capecitabin + Oxaliplatin“ genannt und im Rahmen der ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ „als geeignete Komparatoren erachtet“ (1, 2). Im Einklang mit der Magenkarzinom-Patientengruppe umfasst „Capecitabin + Oxaliplatin“ auch XELOX. Dieses wird zudem durch die vergleichbare Behandlung in beiden Patientengruppen ([weitestgehend] identische Leitlinienempfehlungen und vergleichbare Ergebnisse für die Behandlung) untermauert (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Darüber hinaus legte der Prüfarzt in der Studie CA209-649 vor Randomisierung das jeweilige Chemotherapieregime FOLFOX oder XELOX fest. Die Therapie erfolgte somit nach Maßgabe des Arztes. Zudem bilden FOLFOX und XELOX die Therapie nach Maßgabe des Arztes in der EAC-Patientengruppe aufgrund der therapeutischen Gleichwertigkeit der fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapieregime und wegen ihres breiten Einsatzes im Versorgungsalltag sehr gut ab (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Daher und weil laut G-BA in der EAC-Patientengruppe der Zusatznutzen gegenüber einer der vom G-BA genannten Therapieoptionen der ZVT im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen kann, wird der Zusatznutzen vs. die ZVT über die Studienkomparatoren FOLFOX/ XELOX abgeleitet. Somit sind die Studienkomparatoren FOLFOX/ XELOX für beide Patientengruppen als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen und stellen eine adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten ZVT für beide Patientengruppen gleichermaßen dar (siehe Modul 3, Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2).

CA209-649 ist eine multizentrische, internationale RCT, deren Ergebnisse gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können: Die Studie wurde u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) mit ähnlichen

Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 47 % der randomisierten Patienten in den beiden relevanten Behandlungsarmen) und ca. 69 % zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die vorliegende Studie CA209-649 entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO (50). Sie wird somit für den Nachweis des Zusatznutzens von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX herangezogen.

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurde als niedrig eingestuft.

Darüber hinaus war die RCT CA209-649 eine Phase-III-Zulassungsstudie. Gemäß § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV sind für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen (51). Indikationserweiterungen sind prinzipiell vergleichbar zur Erstzulassung. Vor diesem Hintergrund hat die Zulassungsstudie CA209-649 eine besondere Bedeutung.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Studienpopulation von CA209-649 inkl. der PD-L1-positiv-Population für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen hoch.

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.

Zusammenführung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens

Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In der RCT CA209-649 wird Nivolumab + FOLFOX/ XELOX direkt mit einer vom G-BA festgelegten ZVT-Option, nämlich FOLFOX/ XELOX (fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie), verglichen (s. vorheriger Abschnitt). Die in dieser Studie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch. Anhand der Ergebnisse der RCT CA209-649 ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens folgendermaßen zu klassifizieren:

- Für Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen (basierend auf dem 95 %-KI) als Hinweis.
- Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen (basierend auf dem 95 %-KI) zunächst als Anhaltspunkt. Bei Vorliegen von Effektschätzern mit einem sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$) wird analog zur IQWiG-Methodik von einer Erhöhung der Ergebnissicherheit ausgegangen, sodass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann (3).

Herangezogene Patientenpopulation

BMS leitet den Zusatznutzen im Folgenden basierend auf der PD-L1-positiv-Population der Studie CA209-649 mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens (inkl. des gastroösophagealen Übergangs)/des Ösophagus (EAC) und mit dem Vergleich zu FOLFOX/ XELOX ab. BMS erachtet die gemeinsame Betrachtung der Patienten mit Adenokarzinomen des Magens (inkl. des gastroösophagealen Übergangs) und mit Adenokarzinomen des Ösophagus (EAC) als sachgerecht. Denn der Studienkomparator FOLFOX/ XELOX in der zugrundeliegenden Studie CA209-649 ist für beide Teilpopulationen als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen (siehe Modul 3, Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2). Darüber hinaus entsprechen sich die Leitlinienempfehlungen für die Behandlung der beiden Patientengruppen weitestgehend bzw. sind identisch und die Behandlungsergebnisse sind vergleichbar (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Auch in der Studie CA209-649 traten in den beiden Teilpopulationen gleichgerichtete Effekte mit sehr gut vergleichbaren Effektstärken auf (Tabelle 4-104). Zudem zeigte sich kein Beleg für Effektmodifikation durch die Lokalisation des Primärtumors (Tabelle 4-74). Die getrennte

Darstellung nach Lokalisation des Primärtumors bietet daher keine Mehrinformation, sondern schwächt unnötig die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz.

Auch bei getrennter Betrachtung der beiden Teilpopulationen ergäbe sich in der Gesamtschau jeweils ein erheblicher Zusatznutzen wie basierend auf der gesamten PD-L1-positiv-Population. In beiden Teilpopulationen zeigten sich konsistente Ergebnisse zur PD-L1-positiv-Population: In der Magenkarzinom-Teilpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für das Gesamtüberleben, die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Konsistenz bei der Verträglichkeit (Tabelle 4-104). Für die EAC-Teilpopulation zeigt sich für das Gesamtüberleben, die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ein deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX mit Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation, der Magenkarzinom-Teilpopulation und der PD-L1-positiv-Population (Tabelle 4-104). Da die EAC-Teilpopulation mit 12 % der PD-L1-positiv-Population relativ klein ist, wäre eine zusätzliche Berücksichtigung der Ergebnisse der PD-L1-positiv-Population für diese Endpunktkategorien aufgrund der besonderen Datenkonstellation entsprechend der frühen Nutzenbewertung von Ribociclib sachgerecht (52).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Detail

In Tabelle 4-104 sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der ZVT für die betrachteten Endpunkte sowie die jeweils zugrunde liegenden Ergebnisse der RCT CA209-649 für die PD-L1-positiv-Population und ergänzend für die beiden Teilpopulationen im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-104: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-649

Endpunkt RCT	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben PD-L1-positiv-Population	HR = 0,699 (0,605; 0,806) p < 0,0001 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 14,39 vs. 11,10 36-Monats-Überlebensraten: 21,6 % vs. 9,0 %	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i>	HR = 0,681 (0,585; 0,792) p < 0,0001 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 14,46 vs. 11,10 36-Monats-Überlebensraten: 22,2 % vs. 8,8 %	
<i>EAC-Teilpopulation</i>	HR = 0,734 (0,491; 1,097) p = 0,1291 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 11,24 vs. 11,27 36-Monats-Überlebensraten: 16,4 % vs. 11,4 %	
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
PD-L1-positiv-Population Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR:	<ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,658 (0,531; 0,816), p < 0,0001 	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR:	<ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,646 (0,517; 0,807), p < 0,0001 	
<i>EAC-Teilpopulation</i> Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR:	<ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: 0,778 (0,402; 1,503), p = 0,1742 	

Endpunkt RCT	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verbesserung der Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga		
<p>PD-L1-positiv-Population</p> <p>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die aufgeführten MID)</p> <p>statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bei allen 3 relevanten Skalenwerten⁽²⁾: HR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga MID 15,1: 0,547 (0,391; 0,765), p = 0,0009 • FACT-G MID 7,8: 0,607 (0,461; 0,801), p = 0,0010 • FACT-GaCS MID 8,2: 0,507 (0,383; 0,672), p < 0,0001 <p><i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i></p> <p>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die aufgeführten MID)</p> <p>statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bei allen 3 relevanten Skalenwerten⁽²⁾: HR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga MID 15,1: 0,579 (0,410; 0,819), p = 0,0024 • FACT-G MID 7,8: 0,618 (0,466; 0,820), p = 0,0013 • FACT-GaCS MID 8,2: 0,503 (0,377; 0,671), p < 0,0001 <p><i>EAC-Teilpopulation</i></p> <p>Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die aufgeführten MID)</p> <p>deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bei allen 3 relevanten Skalenwerten⁽²⁾: HR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga MID 15,1: 0,494 (0,164; 1,489), p = 0,1618 • FACT-G MID 7,8: 0,652 (0,274; 1,552), p = 0,3783 • FACT-GaCS MID 8,2: 0,445 (0,170; 1,167), p = 0,0599 	<p>Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
<p>Jegliches UE</p> <p>PD-L1-positiv-Population</p> <p><i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i></p> <p><i>EAC-Teilpopulation</i></p>	<p>HR = 1,072 (0,938; 1,227) p = 0,3002</p> <p>HR = 1,062 (0,924; 1,220) p = 0,4754</p> <p>HR = 0,878 (0,605; 1,275) p = 0,5186</p>	<p>Zusatznutzen oder Schaden nicht nachgewiesen</p>

Endpunkt RCT	Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
UE Grad ≥ 3 PD-L1-positiv-Population <i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> <i>EAC-Teilpopulation</i>	HR = 1,092 (0,938; 1,270) p = 0,2431 <i>HR = 1,062 (0,905; 1,246)</i> <i>p = 0,4569</i> <i>HR = 1,084 (0,715; 1,646)</i> <i>p = 0,6890</i>	
Schwerwiegende UE (SUE) PD-L1-positiv-Population <i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> <i>EAC-Teilpopulation</i>	HR = 1,173 (0,971; 1,417) p = 0,0985 <i>HR = 1,136 (0,928; 1,390)</i> <i>p = 0,2142</i> <i>HR = 1,139 (0,702; 1,849)</i> <i>p = 0,6009</i>	
Therapieabbruch wegen UE PD-L1-positiv-Population <i>Magenkarzinom-Teilpopulation</i> <i>EAC-Teilpopulation</i>	HR = 1,350 (1,096; 1,664) p = 0,0046 <i>HR = 1,425 (1,143; 1,777)</i> <i>p = 0,0015</i> <i>HR = 0,908 (0,487; 1,693)</i> <i>p = 0,7574</i>	
<p>EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-G7 = Functional Assessment of Cancer Therapy-General, 7 Items; FACT-Ga = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FACT-GaCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric Cancer Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>(1) Ergebnisse des relevanten Datenschnitts: für Gesamtüberleben 3. Datenschnitt vom Juli 2021 und für die übrigen Endpunkte 1. Datenschnitt vom Juli 2020. Die Zeitpunkte des Database Lock sind angegeben.</p> <p>(2) Der FACT-G7 aufgrund des Fehlens einer validierten MID und die vier Subskalen des FACT-G werden hier nicht betrachtet.</p>		

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Für die PD-L1-positiv-Population zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse in der Studie CA209-649. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX gegenüber FOLFOX/ XELOX ($p < 0,0001$) mit einem HR von 0,70 (95 %-KI: 0,61; 0,81). Dieses HR bedeutet eine Reduktion des Sterberisikos durch Nivolumab + FOLFOX/ XELOX um 30 % gegenüber FOLFOX/

XELOX. Die mediane Überlebenszeit war unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX mit 14,39 Monaten (95 %-KI: 13,08; 16,23) um 3,29 Monate länger als unter FOLFOX/ XELOX (11,10 Monate (95 %-KI: 10,02; 12,09)). Auch bei der 36-Monats-Überlebensrate zeigte sich ein statistisch signifikanter erheblicher Vorteil. Diese war unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (21,6 % (95 %-KI: 17,8 %; 25,6 %)) 2,4-mal höher als unter FOLFOX/ XELOX (9,0 % (95 %-KI: 6,2 %; 12,2 %)).

Zudem bestätigt sich der statistisch signifikante Vorteil von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX sowohl beim Progressionsfreien Überleben (PFS; HR 0,69 (95 %-KI: 0,59; 0,79)) als auch beim Ansprechen auf die Therapie (objektive Ansprechrate (ORR): 50,1 % vs. 38,2 %; mediane Dauer des Ansprechens (DOR): 9,49 Monate vs. 6,93 Monate) und zeigt eine erhebliche Verbesserung in diesen zentralen Wirksamkeitsendpunkten gegenüber FOLFOX/ XELOX.

In den beiden Teilpopulationen zeigten sich konsistente Ergebnisse: In der Magenkarzinom-Teilpopulation zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für das Gesamtüberleben: HR Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX 0,68 (95 %-KI: 0,59; 0,79), $p < 0,0001$. Konsistenz insgesamt zeigte sich auch bei den weiteren Ergebnissen (Tabelle 4-104 und Abschnitt 4.3.1.3.1.1). In der EAC-Teilpopulation, die lediglich 12 % der PD-L1-positiv-Population umfasst, zeigte sich ein deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für das Gesamtüberleben und insgesamt auch bei den weiteren Ergebnissen mit Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation und der PD-L1-positiv-Population (Tabelle 4-104 und Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der ZVT beim Gesamtüberleben für das gesamte Anwendungsgebiet.**

Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS über den gesamten Beobachtungszeitraum um 7 mm zeigte sich in der PD-L1-positiv-Population ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX: 0,66 (95 %-KI: 0,53; 0,82), $p < 0,0001$. Damit reduzierte Nivolumab + FOLFOX/ XELOX das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustands um 34 % gegenüber FOLFOX/ XELOX. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands war in der Gruppe Nivolumab + FOLFOX/ XELOX mit 19,35 Monaten (95 %-KI: 15,67; 25,66) um 7,52 Monate länger als in der FOLFOX/ XELOX-Gruppe (11,83 Monate (95 %-KI: 10,18; 13,86)).

Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab + FOLFOX/ XELOX erhielten, profitierten auch lt. MMRM-Auswertung: Sie zeigten eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands gemäß EQ-

5D-VAS über die Zeit, die insgesamt auch stärker war als unter FOLFOX/ XELOX (siehe Abbildung 9, Abbildung 10 und Abbildung 11).

In den beiden Teilpopulationen zeigten sich konsistente Ergebnisse: In der Magenkarzinom-Teilpopulation zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für die Hauptanalyse: HR Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX 0,65 (95 %-KI: 0,52; 0,81), $p < 0,0001$ (Tabelle 4-104). Konsistenz insgesamt zeigte sich auch bei den weiteren Ergebnissen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und separater Anhang 4-G). In der EAC-Teilpopulation zeigte sich ein deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für die Hauptanalyse (Tabelle 4-104) und insgesamt auch bei den weiteren Ergebnissen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und separater Anhang 4-G) mit Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation und der PD-L1-positiv-Population.

Der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS wird als schwerwiegend eingestuft, weil die Ausgangssituation der Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus durch schwerwiegende und für die Patienten bedeutsame Symptome geprägt ist wie insbesondere Dysphagie, Odynophagie, rezidivierendes Erbrechen, Gewichtsverlust, frühes Sättigungsgefühl, thorakale Schmerzen, gastrointestinale Blutung und Appetitlosigkeit. Diese Einstufung steht ebenfalls im Einklang mit der Beschreibung der häufigsten Symptome des Primärtumors in den deutschen Leitlinien (4-7).

Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der ZVT beim Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS für das gesamte Anwendungsgebiet.**

Verbesserung der Lebensqualität

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Ga um die in Tabelle 4-104 aufgeführten MID zeigte sich in der PD-L1-positiv-Population bei allen drei relevanten Skalenwerten ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX: HR Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX:

- FACT-Ga Gesamtscore: 0,55 (95 %-KI: 0,39; 0,77), $p = 0,0009$,
- FACT-G Summenscore: 0,61 (95 %-KI: 0,46; 0,80), $p = 0,0010$,
- FACT-GaCS: 0,51 (95 %-KI: 0,38; 0,67), $p < 0,0001$,

Damit reduzierte Nivolumab + FOLFOX/ XELOX das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität um 39 % bis 49 % gegenüber FOLFOX/ XELOX. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität war in der Gruppe Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bei FACT-G um 7,89 Monate und bei FACT-GaCS um 16,07

Monate länger als in der FOLFOX/ XELOX-Gruppe (23,69 (95 %-KI: 21,03; N.A.) vs. 15,80 (95 %-KI: 10,45; N.A.) bzw. 34,04 (95 %-KI: 34,04; N.A.) vs. 17,97 (95 %-KI: 14,92; 21,75) Monate) sowie für FACT-Ga noch nicht erreicht (Tabelle 4-55, Tabelle 4-56).

Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab + FOLFOX/ XELOX erhielten, profitierten auch lt. MMRM-Auswertung: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß dem FACT-Ga Gesamtscore über die Zeit, die insgesamt auch stärker war als unter FOLFOX/ XELOX (siehe Abbildung 12, Abbildung 13 und Abbildung 14).

In den beiden Teilpopulationen zeigten sich konsistente Ergebnisse: In der Magenkarzinom-Teilpopulation zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für die Hauptanalyse bei allen drei relevanten Skalenwerten: HR Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX (Tabelle 4-104):

- FACT-Ga Gesamtscore: 0,58 (95 %-KI: 0,41; 0,82), $p = 0,0024$,
- FACT-G Summenscore: 0,62 (95 %-KI: 0,47; 0,82), $p = 0,0013$,
- FACT-GaCS: 0,50 (95 %-KI: 0,38; 0,67), $p < 0,0001$,

Konsistenz insgesamt zeigte sich auch bei den weiteren Ergebnissen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3 und separater Anhang 4-G). In der EAC-Teilpopulation zeigte sich ein deutlicher Trend zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX für die Hauptanalyse bei allen drei relevanten Skalenwerten (Tabelle 4-104) und insgesamt auch bei den weiteren Ergebnissen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3 und separater Anhang 4-G) mit Konsistenz der Effektrichtung und der Lage der Punktschätzungen zwischen der EAC-Teilpopulation und der PD-L1-positiv-Population.

Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der ZVT bei gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga für das gesamte Anwendungsgebiet.**

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich in der PD-L1-positiv-Population für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und FOLFOX/ XELOX (HR 1,07 (95 %-KI: 0,94; 1,23), 1,09 (95 %-KI: 0,94; 1,27) bzw. 1,17 (95 %-KI: 0,97; 1,42)) und für Therapieabbruch wegen UE ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (HR 1,35 (95 %-KI: 1,10; 1,67)).

In den beiden Teilpopulationen zeigten sich konsistente Ergebnisse: In der Magenkarzinom-Teilpopulation zeigte sich für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE)

jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und FOLFOX/ XELOX (HR 1,09 (95 %-KI: 0,94; 1,27), 1,06 (95 %-KI: 0,92; 1,22) bzw. 1,14 (95 %-KI: 0,93; 1,39) und für Therapieabbruch wegen UE ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (HR 1,43 (95 %-KI: 1,14; 1,78)) (Tabelle 4-104). In der EAC-Teilpopulation zeigte sich ein konsistentes Ergebnis für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) sowie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und FOLFOX/ XELOX für Therapieabbruch wegen UE (Tabelle 4-104).

In der Gesamtschau der UE waren jegliches UE, UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) vergleichbar zwischen Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und FOLFOX/ XELOX, obwohl Nivolumab im Verumarm zusätzlich zur Chemotherapie des Kontrollarms gegeben wurde. Die Patienten können trotz der unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX auftretenden UE eine relativ lange Zeit behandelt werden und auch bei Therapieabbruch wegen UE profitieren die meisten Patienten von einem lang anhaltenden Ansprechen (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Die beobachteten UE sind mit den bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement (8) in der Regel gut behandelbar. Ein geeignetes Management im Umgang mit UE in der klinischen Praxis (intensive Beobachtung des Patienten, frühzeitige Diagnose sowie frühzeitige und konsequente Behandlung der UE) kann u.U. einen Therapieabbruch wegen UE verhindern und führt zu keiner generellen Einschränkung der Therapie.

Zudem beeinträchtigen die UE die Lebensqualität nicht. Vielmehr zeigte sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Ga in der Studie CA209-649 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX (Tabelle 4-104). Die Bedeutung von UE für die Patienten wurde mit dem GP5-Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ der Subskala körperliches Wohlbefinden (PWB) des FACT-G-Fragebogens im Studienverlauf routinemäßig erhoben. 66 % bis 86 % der Patienten im Nivolumab + FOLFOX/ XELOX-Arm machten die Nebenwirkungen der Behandlung im Zeitverlauf „gar nicht“ oder „ein wenig“ zu schaffen, im FOLFOX/ XELOX-Arm zwischen 50 % und 73 % der Patienten (Anteile bezogen auf den Zeitraum mit mindestens 10 Patienten mit einer Antwort; siehe Abbildung 21).

Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend.

Zusammenfassend führt der Unterschied beim Therapieabbruch wegen UE zu keinen relevanten Einbußen bei der Verträglichkeit in der Gesamtbetrachtung und beeinträchtigt auch die anderen Endpunktkategorien nicht.

Unter Berücksichtigung der Schwere der Grunderkrankung ist für die Verträglichkeit damit insgesamt ein **Zusatznutzen oder Schaden für das gesamte Anwendungsgebiet nicht nachgewiesen.**

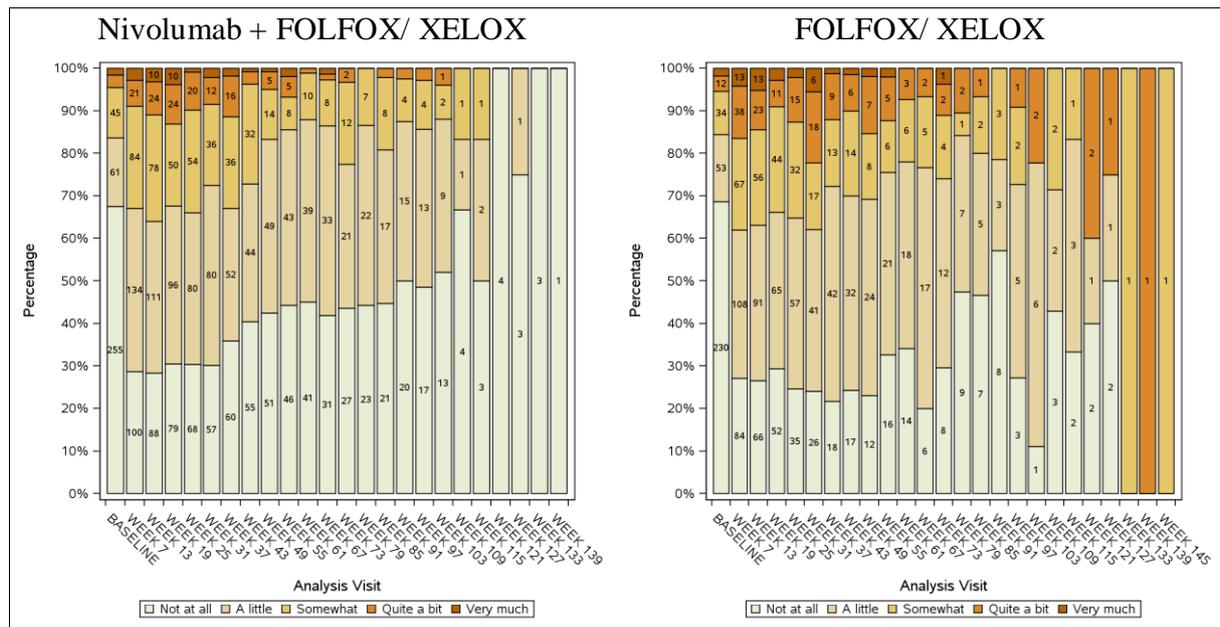


Abbildung 21: Zusatzanalyse: Zeitlicher Verlauf der Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen gemäß des FACT-GP5-Items in CA209-649 (PD-L1-positiv-Population)

Subgruppenanalysen

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse sind die generellen Limitationen der Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Es ist schwierig, alleinig aus signifikanten Interaktionstests bei Subgruppenergebnissen Aussagen über den Zusatznutzen abzuleiten. Durch geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppen sinkt die Power der Signifikanztests. Neben dem Interaktionstest sollte somit immer auch die medizinische oder (patho-)physiologische Plausibilität der Subgruppenergebnisse geprüft und in der Bewertung berücksichtigt werden. Beim Fehlen einer medizinischen oder (patho-)physiologischen Rationale für eine Effektmodifikation ist daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen und eine getrennte Betrachtung einzelner Subgruppen nicht sachgerecht.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben einzelne Belege für eine Effektmodifikation durch verschiedene Subgruppenmerkmale (siehe Tabelle 4-74, Tabelle 4-75, Tabelle 4-76, Tabelle 4-77, Tabelle 4-78, Tabelle 4-79 und separater Anhang 4-G), welche vermutlich als Zufallsbefunde anzusehen sind.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der oben genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab + FOLFOX/ XELOX im Vergleich zu FOLFOX/ XELOX profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der gesamten PD-L1-positiv-Population für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im Vergleich zur ZVT

Die Prognose für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist sehr ungünstig. So liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate für die größte Patientengruppe des Anwendungsgebiets, nämlich Patienten mit Magen- oder Ösophaguskarzinomen im Stadium IV, nur zwischen 3 % und 5 % (siehe Modul 3).

Nach vielen Jahren ohne therapeutische Fortschritte im vorliegenden Anwendungsgebiet in seiner Gesamtheit besteht weiterhin ein hoher Bedarf an Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen und zu Erhalt/Verbesserung der Lebensqualität führen (siehe Modul 3).

Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie kann diesen therapeutischen Bedarf in dieser Population erfüllen, da es nachweislich zu einer insgesamt erheblichen Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte führt.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im Vergleich zur ZVT im gesamten Anwendungsgebiet (Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit einer PD-L1-Tumorexpression ($CPS \geq 5$) bei Erwachsenen) sind folgende Ergebnisse maßgeblich (Tabelle 4-104):

▪ Mortalität

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie beim Gesamtüberleben.

▪ Morbidität

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie.

▪ Lebensqualität

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie bei gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga.

▪ Verträglichkeit

Insgesamt kein Zusatznutzen oder Schaden nachgewiesen.

Für Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie ergibt sich somit in zwei Kategorien laut AM-NutzenV (Mortalität, Lebensqualität) ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich und in der Kategorie Morbidität ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich gegenüber der ZVT.

Der gezeigte Vorteil beim Gesamtüberleben, bei der Morbidität und bei der Lebensqualität wird noch durch weitere Ergebnisse zu Wirksamkeitsendpunkten unterstützt, die sowohl von Fachgesellschaften als auch von Zulassungsbehörden für die Onkologie akzeptiert und als relevant erachtet werden. Das Progressionsfreie Überleben (PFS) war unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX erheblich länger (0,69 (95 %-KI: 0,59; 0,79)). Das Ansprechen auf die Therapie war unter Nivolumab + FOLFOX/ XELOX stärker (objektive Ansprechrates (ORR) 50,1 % vs. 38,2 %) und hielt erheblich länger an als unter FOLFOX/ XELOX (9,49 Monate vs. 6,93 Monate).

Der Unterschied beim Therapieabbruch wegen UE führt zu keinen relevanten Einbußen bei der Verträglichkeit in der Gesamtbetrachtung und beeinträchtigt auch die anderen Endpunktkategorien nicht. Unter Berücksichtigung der Schwere der Grunderkrankung ist für die Verträglichkeit damit insgesamt ein Zusatznutzen oder Schaden nicht nachgewiesen.

In der Gesamtschau wird der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie basierend auf den erheblichen Vorteilen beim Gesamtüberleben und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie dem beträchtlichen Vorteil beim Gesundheitszustand mit dem Ausmaß „erheblich“ eingestuft. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt ist „Hinweis“ aufgrund der hohen Aussagekraft der RCT CA209-649 mit dem direkten Vergleich vs. eine vom G-BA festgelegte ZVT-Option (siehe Abschnitt 4.4.1).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie im gesamten Anwendungsgebiet (Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) bei Erwachsenen), da es sich gegenüber der ZVT insgesamt um eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt, insbesondere durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

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 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) in Erstlinienbehandlung	Erheblich (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)
CPS = Combined Positive Score; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1	

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.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

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.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2021-B-103-z (2020-B-336) Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Datum: 03.05.2021; Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-336, Nivolumab zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Adenokarzinoms des Ösophagus, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gesprächs 14.01.2021; Niederschrift vom 10.05.2021; inklusive Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2020-B-336 Nivolumab, Stand: Januar 2021. 2021.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020. Available from: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. Stand: April 2021. 2021. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom>.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Magenkarzinom. Stand: März 2021. 2021. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom>.
6. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. S3-Leitlinie Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 2.0. Stand: August 2019. 2019. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0091_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf.
7. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. S3-Leitlinie - Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.01. Stand: Dezember 2020. Konsultationsfassung. Stand: Februar 2021. 2021. Available from: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2021/02/2021-16-12-LL_OesophagusCa_Langversion_3.01_Konsultationsfassung.pdf.

8. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2021. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
9. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 22 September 2017; EMA/CHMP/205/95/Rev.5, Oncology Working Party. 2017. Available from: www.ema.europa.eu.
10. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 13 December 2012; EMA/CHMP/27994/2008/Rev. 1, Oncology Working Party. 2012. Available from: www.ema.europa.eu.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ivacaftor vom 15. November 2012. 2012. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
12. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes. 2007;5(1):70.
13. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. Health Technol Assess. 2014;18(9):1-224.
14. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ. 2005;6(2):124-30.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab vom 20. Oktober 2016. 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4022/323d1d09c66b8dd0577d69de8e93d851/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_TrG.pdf.
16. Garland SN, Pelletier G, Lawe A, Biagioni BJ, Easaw J, Eliasziw M, et al. Prospective evaluation of the reliability, validity, and minimally important difference of the functional assessment of cancer therapy-gastric (FACT-Ga) quality-of-life instrument. Cancer. 2011;117(6):1302-12.
17. Yanez B, Pearman T, Lis CG, Beaumont JL, Cella D. The FACT-G7: a rapid version of the functional assessment of cancer therapy-general (FACT-G) for monitoring symptoms and concerns in oncology practice and research. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2013;24(4):1073-8.
18. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol. 1993;11(3):570-9.
19. Lockett T, King M, Butow P, Oguchi M, Rankin N, Price M, et al. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. Annals of Oncology. 2011;22(10):2179-90.

20. Pearman T, Yanez B, Peipert J, Wortman K, Beaumont J, Cella D. Ambulatory cancer and US general population reference values and cutoff scores for the functional assessment of cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(18):2902-9.
21. Popovic M, Lao N, Bedard G, Zeng L, Zhang L, Cella D, et al. Quality of life in patients with advanced cancer using the functional assessment of cancer therapy-general assessment tool: A literature review. *World Journal of Oncology*. 2013;4(1):8-17.
22. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health and quality of life outcomes*. 2003;1(1):1-7.
23. Mah K, Swami N, Le LW, Chow R, Hannon BL, Rodin G, et al. Validation of the 7-item Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G7) as a short measure of quality of life in patients with advanced cancer. *Cancer*. 2020;126(16):3750-7.
24. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM, Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Stand: 18. September 2020 mit Aktualisierung vom 11.11.2020. 2020. Available from: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/>
25. Eremenco SL, Cashy J, Webster K, Ohashi Y, Locker GY, Pelletier G, et al. FACT-Gastric: A new international measure of QOL in gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(14_suppl):8123.
26. Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tivozanib vom 19. April 2018. 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4941/2018-04-19_AM-RL-XII_Tivozanib_D-323_TrG.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung) vom 15. August 2019. 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5935/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_TrG.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib vom 18. Mai 2017. 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom) vom 5. April 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4914/2018-04-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_nAWG_D-305_TrG.pdf.
31. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. *Quality of Life Research*. 2002;11(3):207-21.
 32. Yost KJ, Sorensen MV, Hahn EA, Glendenning GA, Gnanasakthy A, Cella D. Using multiple anchor- and distribution-based estimates to evaluate clinically meaningful change on the Functional Assessment of Cancer Therapy-Biologic Response Modifiers (FACT-BRM) instrument. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2005;8(2):117-27.
 33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 8. Mai 2014. 2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf.
 34. European Medicines Agency. Assessment report. OPDIVO; nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0096; 16.09.2021. 2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>.
 35. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
 36. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, Xu JM, Lee KW, Jiao SC, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2015;18(3):476-84.
 37. Ross DS, Zehir A, Cheng DT, Benayed R, Nafa K, Hechtman JF, et al. Next-Generation Assessment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (ERBB2) Amplification Status: Clinical Validation in the Context of a Hybrid Capture-Based, Comprehensive Solid Tumor Genomic Profiling Assay. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. 2017;19(2):244-54.
 38. clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Against Chemotherapy in Stomach Cancer or Stomach/Esophagus JunctionCancer (CheckMate649); Registereintrag ClinicalTrials.gov; first posted: August 19, 2016; last update posted: June 1, 2021. 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02872116>.
 39. EUCTR. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab in Combination with Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine versus Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine in Subjects with Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (CheckMate 649: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 649); Sponsor Protocol Number: CA209-649; Registereintrag EUCTR. 2021. Available from:

- https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001018-76.
40. ICTRP WHO. Study to compare how long subjects with gastric or gastroesophageal junction cancer live after receiving nivolumab and ipilimumab compared with subjects receiving chemotherapy standard of care, oxaliplatin plus fluoropyrimidine; Registereintrag ICTRP WHO - EUCTR; date of registration: 05/08/2016; last updated on 17 October 2016. 2016. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001018-76-ES>.
 41. ICTRP WHO. Efficacy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Against Chemotherapy in Stomach Cancer or Stomach/Esophagus Junction Cancer (CheckMate649) (ONO-4538-44 / CA209649); Registereintrag ICTRP WHO - JAPIC Clinical Trials Information; date of registration: 21/10/2016; last updated on 17 May 2021. 2021. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163410>.
 42. ICTRP WHO. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab in Combination With Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine Versus Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine in Subjects With Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer; Registereintrag ICTRP WHO - Deutsches Register Klinischer Studien; date of registration: 13/07/2017; last updated on 30 August 2021. 2021. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012693>.
 43. ICTRP WHO. A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of nivolumab plus ipilimumab versus oxaliplatin plus fluoropyrimidine in subjects with previously untreated advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer; ICTRP WHO - Clinical Trials Peruvian Registry; date of registration: 02/12/2016; last updated on 21 September 2021. 2021. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-028-16>.
 44. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Primary Clinical Study Report for Study CA209649, A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab in Combination with Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine versus Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine in Subjects with Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer; Report Date 13.10.2020. 2020.
 45. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (BMS-936558) in Combination with Chemotherapy. Ad Hoc Report for Study CA209649. Report Date 24.09.2021. 2021.
 46. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;398(10294):27-40.
 47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 491, Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Stand: 23.02.2017. 2017. Available from: https://www.iqwig.de/download/a16-74_palbociclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
 48. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL, Slingerland M, Haj Mohammad N, de Vos-Geelen J, et al. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Gastric cancer* : official

- journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2020;23(4):579-90.
49. Baretton G, Kreipe HH, Schirmacher P, Gaiser T, Hofheinz R, Berghauer KH, et al. HER2 testing in gastric cancer diagnosis: insights on variables influencing HER2-positivity from a large, multicenter, observational study in Germany. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2019;474(5):551-60.
 50. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6 in Kraft getreten am 28. August 2021. 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf.
 51. Bundesministerium für Gesundheit. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. 2019. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
 52. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)) vom 20. August 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/c716924b6aac786777210ce534e94bb1/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf.
 53. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Clinical Protocol CA209648, A Randomized Phase 3 Study of Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil plus Cisplatin versus Fluorouracil plus Cisplatin in Subjects with Unresectable Advanced, Recurrent or Metastatic Previously Untreated Esophageal Squamous Cell Carcinoma (CheckMate 648: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 648); Revised Protocol Number: 05; Revised Date: 29-Oct-2020. 2020.

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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	28.09.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (box 6.4.a) (Cochrane Handbook)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(Nivolumab OR Opdivo OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538)	7.092
#2	nivolumab [Supplementary Concept]	3.538
#3	#1 OR #2	7.092
#4	Stomach Neoplasms[MeSH]	101.741
#5	Stomach[MeSH]	127.423
#6	Gastric*[tiab] OR Stomach*[tiab] OR Gastro?esophag*[tiab] OR Gastro-oesophag*[tiab] OR Gastro-esophag*[tiab]	351.226
#7	Esophageal Neoplasms[MeSH]	53.807
#8	Esophagus[MeSH]	52.522
#9	esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab]	184.904
#10	#5 OR #6 OR #8 OR #9	529.620
#11	Neoplasms[MeSH]	3.541.775
#12	cancer*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR malignan*[tiab]	3.630.087
#13	#11 OR #12	4.631.559
#14	#10 AND #13	223.200
#15	#14 OR #4 OR #7	236.582
#16	randomized controlled trial [pt]	546.027
#17	controlled clinical trial [pt]	635.573
#18	randomized [tiab]	582.136
#19	placebo [tiab]	228.046
#20	drug therapy [sh]	2.378.926
#21	randomly [tiab]	367.502
#22	trial [tiab]	671.842
#23	groups [tiab]	2.283.118

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	28.09.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (box 6.4.a) (Cochrane Handbook)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#24	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	5.203.215
#25	animals [mh] NOT humans [mh]	4.891.087
#26	#24 NOT #25	4.531.236
#27	#3 AND #15 AND #26	215

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	28.09.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 September 27	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien - Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity - nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	exp nivolumab/	24.751
#2	(nivolumab or opdivo or bms-936558 or mdx-1106 or ono-4538).ti,ab.	14.144
#3	1 or 2	25.640
#4	exp Stomach Tumor/	160.830
#5	exp Stomach/	171.271
#6	(Gastric* or Stomach* or Gastro?esophag* or Gastro-oesophag* or Gastro-esophageal*).ti,ab.	463.967
#7	exp esophageal tumor/	90.448
#8	exp esophagus/	75.640
#9	(esophag* or oesophag*).ti,ab.	247.522
#10	5 or 6 or 8 or 9	685.644
#11	exp neoplasm/	4.814.048
#12	(cancer* or neoplas* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*).ti,ab.	4.720.081
#13	11 or 12	5.894.682
#14	10 and 13	305.011
#15	14 or 4 or 7	337.338
#16	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1.972.327
#17	3 and 15 and 16	280

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	28.09.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet. Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ exportiert.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Nivolumab or Opdivo or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538	2070
#2	MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees	2704
#3	MeSH descriptor: [Stomach] explode all trees	3243
#4	(Gastric* or Stomach* or Gastro?esophag* or Gastro-oesophag* or Gastro-esophag*):ti,ab,kw	38703
#5	MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees	1688
#6	MeSH descriptor: [Esophagus] explode all trees	1343
#7	(esophag*):ti,ab,kw or (oesophag*):ti,ab,kw	18145
#8	#3 OR #4 OR #6 OR #7	49391
#9	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	83592
#10	(cancer* or neoplas* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*):ti,ab,kw	230834
#11	#9 OR #10	240144
#12	#8 AND #11	16591
#13	#12 OR #2 OR #5	16591
#14	#1 AND #13	137
#15	#1 AND #13 → in Trials	135

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 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](http://www.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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.10.2021
Suchstrategie^a	Status: All Studies Condition or Disease ^b : gastric OR stomach OR junction OR esophagogastric OR gastroesophageal OR gastroesophagus OR gastroesophago OR oesophagogastric OR esophago-gastric OR oesophago-gastric OR gastro-esophageal OR gastro-oesophageal OR gastro-esophagus OR gastro-oesophagus OR gastro-esophago OR gastro-oesophago OR esophageal OR esophagus OR esophago OR oesophageal OR oesophagus OR oesophago Other terms: nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538
Treffer	79
^a : Die Suche wurde über die Standardsuchmaske durchgeführt (Zugang unter https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home).	
^b : Der Suchstring wurde aufgrund der Zeichenbegrenzung der Suche auf zwei Suchstrings aufgeteilt und deren Treffer anschließend zusammengeführt.	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.10.2021
Suchstrategie (1)	gastric OR stomach OR junction OR esophagogastric OR gastroesophageal OR gastroesophagus OR gastroesophago OR gastroesophag* OR oesophagogastric OR esophago-gastric OR oesophago-gastric OR gastro-esophageal OR gastro-oesophageal OR gastro-esophagus OR gastro-oesophagus OR gastro-esophago OR gastro-oesophago OR gastro-esophag* OR gastro-oesophag* OR esophageal OR esophagus OR esophago OR esophag* OR oesophageal OR oesophagus OR oesophago OR oesophag*
Treffer (1)	15.401 Einträge zu 14.395 Studien
Suchstrategie (2)	nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538
Treffer (2)	2.658 Einträge zu 1.810 Studien
Treffer (1-2)^a	122 Einträge
^a : Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeit zur Verknüpfung von Suchbegriffen im ICTRP-Register wurden zwei getrennte Suchen (jeweils Basic Search) vorgenommen und danach die Treffer, die in allen zwei Suchen gefunden worden waren, identifiziert.	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.10.2021
Suchstrategie^a	(nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538) AND (gastric or stomach OR junction OR esophagogastric OR gastroesophageal OR gastroesophagus OR gastroesophago OR gastroesophag* OR oesophagogastric OR esophago-gastric OR oesophago-gastric OR gastro-esophageal OR gastro-oesophageal OR gastro-esophagus OR gastro-oesophagus OR gastro-esophago OR gastro-oesophago OR gastro-esophag* OR gastro-oesophag* OR esophageal OR esophagus OR esophago OR esophag* OR oesophageal OR oesophagus OR oesophago OR oesophag*)
Treffer	27
^a : Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische 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. Es wurden keine Studien im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

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 Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
001	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab Combined With FOLFOX and Regorafenib in People Who Have HER2-Negative Esophagogastric Cancer. NCT04757363 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04757363 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
002	clinicaltrials.gov. Investigator-initiated Pilot Study to Investigate the Efficacy and Safety of Immuncell-LC in Combination With Nivolumab (Opdivo) in Subjects With Advanced or Recurrent Gastric Cancer. NCT05053295 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05053295 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
003	clinicaltrials.gov. A Study to Assess the Antitumor Activity, Safety, Pharmacokinetics and Biomarkers of Zolbetuximab (IMAB362) in Participants With Claudin (CLDN) 18.2 Positive, Metastatic or Advanced Unresectable Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. NCT03505320 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505320 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
004	clinicaltrials.gov. Study of FMT Combined With Nivolumab in Gastric Cancer. NCT05001360 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05001360 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
005	clinicaltrials.gov. Temozolomide + Nivolumab in MGMT Methylated Oesophagogastric Cancer. NCT04984733 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04984733 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
006	clinicaltrials.gov. RegoNivo vs Standard of Care Chemotherapy in AGOC. NCT04879368 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04879368 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
007	clinicaltrials.gov. Nivolumab, S-1 Combined With Oxaliplatin Versus Nivolumab as Neoadjuvant Therapy in Advanced Gastric Cancer. NCT04782791 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04782791 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
008	clinicaltrials.gov. PD-1 Blockade With JS001 Plus Neoadjuvant Chemotherapy for Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer. NCT05033392 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033392 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
009	clinicaltrials.gov. Immune Checkpoint Inhibitor PD-1 Antibody Combined With Chemotherapy in the Perioperative Treatment of Locally Advanced Resectable Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. NCT04908566 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908566 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
010	clinicaltrials.gov. A Study of BMS-986340 as Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Participants With Advanced Solid Tumors. NCT04895709 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895709 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
011	clinicaltrials.gov. Study of Adjuvant Chemotherapy With or Without PD-1 Inhibitors and Chemoradiotherapy in Resected pN3 Gastric (G) or GEJ Adenocarcinoma. NCT04997837 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04997837 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
012	clinicaltrials.gov. A Study of Participants With Squamous Cell Oesophageal Carcinoma Receiving Nivolumab as Part of an Early Access to Medicines Scheme (EAMS) Program in the United Kingdom. NCT04936399 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04936399 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
013	clinicaltrials.gov. A Study of RO7121661 and RO7247669 Compared With Nivolumab in Participants With Advanced or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. NCT04785820 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04785820 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
014	clinicaltrials.gov. Toripalimab With Paclitaxel and Cisplatin as Neoadjuvant Treatment for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. NCT04804696 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04804696 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
015	clinicaltrials.gov. A Trial to Learn Whether Regorafenib in Combination With Nivolumab Can Improve Tumor Responses and How Safe it is for Participants With Solid Tumors. NCT04704154 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04704154 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
016	clinicaltrials.gov. Study of ONO-4538 in Gastric Cancer. NCT02746796 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02746796 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt; S-1 in Kombination mit Oxaliplatin ist im vorliegenden AWG nicht zugelassen und nicht Teil der durch den G-BA festgelegten ZVT. Es handelt sich um eine reine ONO-Studie, auf deren Daten BMS keinen Zugriff hat.
017	clinicaltrials.gov. NT-I7 in Combination With Nivolumab in Advanced Gastric, Gastro-Esophageal Junction or Esophageal Adenocarcinoma. NCT04594811 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04594811 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
018	clinicaltrials.gov. An Investigational Study of Immunotherapy Combinations With Chemotherapy in Patients With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancers. NCT03662659 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662659 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
019	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Andecaliximab Combined With Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Adults With Unresectable or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. NCT02864381 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864381 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
020	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of Relatlimab Plus Nivolumab Compared to Various Standard-of-Care Therapies in Previously Treated Participants With Recurrent, Advanced or Metastatic Gastric Cancer or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. NCT03704077 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704077 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
021	clinicaltrials.gov. Postoperative Immunotherapy vs Standard Chemotherapy for Gastric Cancer With High Risk for Recurrence. NCT03443856 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03443856 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
022	clinicaltrials.gov. A Phase 1/2 Study of Ramucirumab Plus Nivolumab in Participants With Gastric or GEJ Cancer. NCT02999295 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999295 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
023	clinicaltrials.gov. Modified FOLFOX Plus/Minus Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric Cancer. NCT03647969 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647969 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
024	clinicaltrials.gov. Perioperative Immunotherapy vs. Chemo-immunotherapy in Patients With Advanced GC and AEG. NCT04062656 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062656 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
025	clinicaltrials.gov. Ipilimumab or FOLFOX in Combination With Nivolumab and Trastuzumab in HER2 Positive EsophagoGastric Adenocarcinoma. NCT03409848 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409848 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
026	clinicaltrials.gov. REACTION (Radiation Enhanced Assessment of Combination Therapies in Immunology) - Nivolumab or Nivolumab in Combination With Other Immuno-oncology (IO) Agents After Targeted Systemic Radiation in Patients With Advanced Esophagogastric Cancer. NCT03610711 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610711 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
027	clinicaltrials.gov. Study of Adjuvant ONO-4538 With Resected Gastric Cancer. NCT03006705 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006705 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
028	clinicaltrials.gov. Phase II Study of Short Course FOLFOX Chemotherapy With Either Nivolumab or Nivolumab + Radiation in the First Line Treatment of Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Cancers (BMS Protocol CA209-76L). NCT04021108 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021108 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
029	clinicaltrials.gov. Nivolumab, Ipilimumab and OTSGC-A24 Therapeutic Peptide Vaccine in Gastric Cancer - a Combination Immunotherapy Phase Ib Study.. NCT03784040 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784040 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
030	clinicaltrials.gov. Checkpoint Inhibitor and Radiotherapy for Recurrent Gastric Cancer (CIRCUIT). NCT03453164 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03453164 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
031	clinicaltrials.gov. Nivolumab +/- Relatlimab Prior to Chemoradiation With II/III Gastro/Esophageal Cancer. NCT03044613 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03044613 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
032	clinicaltrials.gov. Study of ONO-4538 in Unresectable Advanced or Recurrent Gastric Cancer. NCT02267343 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267343 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
033	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Andecaliximab as Monotherapy and in Combination With Anti-Cancer Agents in Japanese Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. NCT02862535 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862535 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
034	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Undergoing Surgery. NCT03604991 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03604991 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
035	clinicaltrials.gov. A Study to Test Combination Treatments in Patients With Advanced Gastric Cancer. NCT02935634 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935634 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
036	clinicaltrials.gov. Rucaparib Plus Ramucirumab With or Without Nivolumab in Advanced Gastric and Esophageal Adenocarcinoma. NCT03995017 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03995017 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
037	clinicaltrials.gov. Nivolumab, Ipilimumab and Chemoradiation in Treating Patients With Resectable Gastric Cancer. NCT03776487 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776487 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
038	clinicaltrials.gov. Combination of Nivolumab and Ipilimumab in Breast, Ovarian and Gastric Cancer Patients. NCT03342417 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342417 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
039	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab or Placebo in Participants With Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. NCT02743494 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743494 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
040	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Anlotinib Hydrochloride Combined With Nivolumab in the Treatment of Gastric and Esophageal Cancer. NCT04503967 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04503967 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
041	clinicaltrials.gov. PANGEA-IMBBP: Personalized Antibodies for Gastro-Esophageal Adenocarcinoma - A 1st Pilot Metastatic Trial of Biologics Beyond Progression. NCT02213289 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213289 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
042	clinicaltrials.gov. Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. NCT03511222 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511222 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
043	clinicaltrials.gov. Study of VE800 and Nivolumab in Patients With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer. NCT04208958 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04208958 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
044	clinicaltrials.gov. Peri-operative Association of Immunotherapy (Pre-operative Association of Nivolumab and Ipilimumab, Post-operative Nivolumab Alone) in Localized Microsatellite Instability (MSI) and/or Deficient Mismatch Repair (dMMR) Oesogastric Adenocarcinoma. NCT04006262 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04006262 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
045	clinicaltrials.gov. Clinical Trial Evaluating FOLFIRI + Durvalumab vs FOLFIRI + Durvalumab and Tremelimumab in Second-line Treatment of Patients With Advanced Gastric or Gastro-oesophageal Junction Adenocarcinoma. NCT03959293 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959293 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
046	clinicaltrials.gov. A Study of PET Scans With the Radioactive Tracer 18F-BMS-986229 in Patients With Esophageal, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer. NCT04161781 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161781 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
047	clinicaltrials.gov. Toripalimab Combined With Apatinib Mesylate for the Treatment of Gastric Adenocarcinoma in a Prospective Randomized Multicenter Phase II Clinical Study. NCT04190745 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04190745 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
048	clinicaltrials.gov. Combination of TATE and PD-1 Inhibitor in Liver Cancer. NCT03259867 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259867 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
049	clinicaltrials.gov. Biomarker-Integrated Umbrella, Advanced Gastric Cancer. NCT02951091 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951091 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
050	clinicaltrials.gov. A Study of a Personalized Neoantigen Cancer Vaccine. NCT03639714 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639714 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
051	clinicaltrials.gov. FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. NCT03841110 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
052	clinicaltrials.gov. Study BT8009-100 in Subjects With Nectin-4 Expressing Advanced Solid Tumors Malignancies. NCT04561362 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04561362 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
053	clinicaltrials.gov. A Multicenter Open-label Phase II Trial to Evaluate Nivolumab and Ipilimumab for 2nd Line Therapy in Elderly Patients With Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer. NCT03416244 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416244 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
054	clinicaltrials.gov. Study of Pre-operative Combination Therapy With Mogamulizumab and Nivolumab Against Solid Cancer Patients. NCT02946671 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946671 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
055	clinicaltrials.gov. QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. NCT03228667 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
056	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors. NCT02834013 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834013 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
057	clinicaltrials.gov. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). NCT02465060 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
058	clinicaltrials.gov. TPST-1120 as Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Cancers. NCT03829436 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829436 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
059	clinicaltrials.gov. Dose Escalation of DF6002 in Patients With Advanced Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications. NCT04423029 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04423029 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
060	clinicaltrials.gov. Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. NCT04114136 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
061	clinicaltrials.gov. A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT03872947 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
062	clinicaltrials.gov. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
063	clinicaltrials.gov. A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03241173 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
064	clinicaltrials.gov. Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors MEDIated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. NCT04631731 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
065	clinicaltrials.gov. Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT04157985 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
066	clinicaltrials.gov. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) With Oxaliplatin In Patients With Peritoneal Carcinomatosis. NCT03172416 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172416 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
067	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. NCT03544723 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
068	clinicaltrials.gov. Trial of Nivolumab and Cetuximab After Chemoradiation in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients.. NCT04229459 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04229459 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
069	clinicaltrials.gov. Combination of Chemoradiation With Immunotherapy in Inoperable Å“sophageal Cancer. NCT03437200 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437200 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
070	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Nivolumab for Operable Esophageal Carcinoma. NCT03987815 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03987815 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
071	clinicaltrials.gov. A Feasibility Trial of Nivolumab With Neoadjuvant CF or DCF Therapy for Locally Advanced Esophageal Carcinoma. NCT03914443 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914443 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
072	clinicaltrials.gov. Immune Checkpoint Therapy With Nivolumab Esophageal Squamous Cell Carcinoma. NCT03278626 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278626 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
073	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab in Unresectable Advanced or Recurrent Esophageal Cancer. NCT02569242 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569242 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
074	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Efficacy in Subjects With Esophageal Cancer Treated With Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab Combined With Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin. NCT03143153 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143153 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt (adenosquamöse Karzinome mussten laut Einschlusskriterien vorwiegend plattenepitheliale Histologie haben) (53)
075	clinicaltrials.gov. QUantitative Assessment of Swallowing After Radiation (QUASAR). NCT04359199 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359199 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
076	clinicaltrials.gov. Tadalafil and Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. NCT03993353 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993353 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
077	clinicaltrials.gov. Safety and Feasibility of Irradiation and Nivolumab in Esophageal Cancer (INEC). NCT03544736 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544736 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
078	clinicaltrials.gov. Nivolumab or Expectant Observation Following Ipilimumab, Nivolumab, and Surgery in Treating Patients With High Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma. NCT03220009 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220009 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
ICTRP WHO		
079	ICTRP WHO. A Study of Participants With Squamous Cell Oesophageal Carcinoma Receiving Nivolumab as Part of an Early Access to Medicines Scheme (EAMS) Program in the United Kingdom. NCT04936399 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04936399 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
080	ICTRP WHO. A Study of BMS-986340 as Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Participants With Advanced Solid Tumors. NCT04895709 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04895709 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
081	ICTRP WHO. A Prospective Observational Study in Nivolumab Therapy for Advanced or Recurrent Esophageal Squamous Cell Carcinoma after Cancer Chemotherapy. JPRN-UMIN000043703 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000049899 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
082	ICTRP WHO. RegoNivo vs Standard of Care Chemotherapy in AGOC. NCT04879368 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04879368 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
083	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab Combined With FOLFOX and Regorafenib in People Who Have HER2-Negative Esophagogastric Cancer. NCT04757363 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04757363 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
084	ICTRP WHO. observational/translational study for nivolumab treatment in advanced esophageal cancer. JPRN-UMIN000043208 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000049315 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
085	ICTRP WHO. Nivolumab, S-1 Combined With Oxaliplatin Versus Nivolumab as Neoadjuvant Therapy in Advanced Gastric Cancer. NCT04782791 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04782791 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
086	ICTRP WHO. Exploration of predictive biomarkers in checkpoint inhibitor, nivolumab, for recurrent esophageal squamous cell carcinoma after standard therapy. JPRN-UMIN000042908 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000048982 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
087	ICTRP WHO. Phase 1 trial of nivolumab and multisite radiotherapy for advanced gastric cancer (HGCSG2001). JPRN-jRCT1011200013 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1011200013 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
088	ICTRP WHO. Combination of checkpoint inhibitor and radiotherapy for recurrent gastric cancer after initial treatment with standard therapy.. JPRN-UMIN000031508 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035376 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
089	ICTRP WHO. A study exploring the safety, tolerability, and efficacy of INCAGN01876 in combination with immune therapies in subjects with advanced or metastatic malignancies.. EUCTR2016-004989-25-BE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
090	ICTRP WHO. To evaluate the efficacy, safety of Immuncell-LC in combination with Nivolumab in subjects with advanced gastric cancer. KCT0005542 [Internet]. Adresse: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=17959 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
091	ICTRP WHO. The efficacy and safety of taxane therapy after discontinuation of nivolumab therapy in Japanese patients with advanced or recurrent esophageal cancer:a retrospective observational study (AFTER NIVO ESO Study). JPRN-UMIN000042218 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000048189 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
092	ICTRP WHO. OTSGC-A24 therapeutic peptide Vaccine + Nivolumab – a combination immunotherapy Phase Ib study for inoperable or metastatic gastric cancer.. KCT0005481 [Internet]. Adresse: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=17590 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
093	ICTRP WHO. NO LIMIT Study. JPRN-JapicCTI-205400 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205400 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
094	ICTRP WHO. Combination therapy of PDT with Talporfin and nivolumab in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma. JPRN-jRCT1041200029 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1041200029 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
095	ICTRP WHO. ONO-4538 Phase 2 study (ONO-4538-88/TASUKI-88). JPRN-JapicCTI-205358 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205358 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
096	ICTRP WHO. A study of biomarker predicting the effort and the adverse event of Nivolumab for unresectable advanced or recurrent esophageal cancer. JPRN-UMIN000040462 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046184 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
097	ICTRP WHO. A trial of palliative chemotherapy, Radiation and immune treatment for Oesophageal Cancer: PALEO Study. ACTRN12619001371189 [Internet]. Adresse: https://anzctr.org.au/ACTRN12619001371189.aspx . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
098	ICTRP WHO. GE-PIT Study. JPRN-JapicCTI-194969 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194969 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
099	ICTRP WHO. NiVolumab early induction therapy for Advanced Gastric CancER. JPRN-jRCTs071190025 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071190025 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
100	ICTRP WHO. Clinical studies confirming the usefulness of preoperative nivolumab treatment for operable esophageal squamous cell carcinoma. KCT0004189 [Internet]. Adresse: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=14399 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
101	ICTRP WHO. A study to evaluate the Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination with Paclitaxel in Epstein-Barr Virus(EBV)-Related, or Microsatellite Instability-High (MSI-H), or Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Positive Advanced Gastric Cancer. KCT0004186 [Internet]. Adresse: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=14415 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
102	ICTRP WHO. A phase II/III study of ONO-4538 (ONO-4538-37). JPRN-JapicCTI-163166 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163166 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt; S-1 in Kombination mit Oxaliplatin ist im vorliegenden AWG nicht zugelassen und nicht Teil der durch den G-BA festgelegten ZVT. Es handelt sich um eine reine ONO-Studie, auf deren Daten BMS keinen Zugriff hat.
103	ICTRP WHO. Platinum-doublet chemotherapy combined with nivolumab as first treatment for unresectable, locally advanced or metastatic neuroendocrine neoplasms of the stomach, intestines or pancreas or of unknown origin.. EUCTR2019-001546-18-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001546-18 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
104	ICTRP WHO. Study on safety and efficacy of mFOLFOX6 after exposure to an immune checkpoint inhibitor in advanced gastric cancer. JPRN-UMIN000036157 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000041172 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
105	ICTRP WHO. Phase 1 study of Disulfiram and Nivolumab for gastric cancer. JPRN-jRCTs031180183 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031180183 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
106	ICTRP WHO. A feasibility trial of nivolumab with neoadjuvant CF or DCF therapy for locally advanced esophageal carcinoma. JPRN-jRCT2031180172 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031180172 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
107	ICTRP WHO. NivOlumaB and chemoradiotherapy for Esophageal cancer. JPRN-UMIN000035889 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000040891 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
108	ICTRP WHO. Nivolumab and chemoradiotherapy for esophageal cancer. JPRN-JMA-IIA00408 [Internet]. Adresse: https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/App/JMACTRE02_04/JMACTRE02_04.aspx?kbn=3&seqno=9061 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
109	ICTRP WHO. The retrospective analysis of hyperprogressive disease during nivolumab chemotherapy in metastatic gastric cancer. JPRN-UMIN000034990 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039904 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
110	ICTRP WHO. Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. JPRN-UMIN000034302 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039031 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
111	ICTRP WHO. A phase Ib study of Nivolumab plus Trastuzumab with S-1/Capecitabine plus Oxaliplatin for HER2 positive advanced gastric cancer. JPRN-UMIN000034222 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000038966 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
112	ICTRP WHO. A multicenter phase II study of Nivolumab monotherapy in recurrent and/or metastatic gastrointestinal cancer patients with high Tumor Mutation Burden (TMB-H). JPRN-UMIN000033182 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037839 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
113	ICTRP WHO. TR accompanied with the study titled A multicenter phase II study of Nivolumab monotherapy in recurrent and/or metastatic gastrointestinal cancer patients with high Tumor Mutation Burden (TMB-H).. JPRN-UMIN000033560 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000038274 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
114	ICTRP WHO. Drug Use-Results Survey of OPDIVO [unresectable advanced or recurrent gastric cancer which has progressed after chemotherapy]. JPRN-JapicCTI-184070 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184070 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
115	ICTRP WHO. Phase I study of TAS-116 in combination with Nivolumab in patients with progressive or metastatic solid cancer. JPRN-UMIN000032801 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037236 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
116	ICTRP WHO. A Biomarker Analysis of Nivolumab in Previously Treated Advanced Gastric Cancer(WJOG10417GTR). JPRN-UMIN000032686 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037240 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
117	ICTRP WHO. Prospective Observational Study of Efficacy and Safety in Chemotherapy After Refractory or Intolerant to Nivolumab Therapy for Unresectable Advanced or Recurrent Gastric Cancer. JPRN-UMIN000032182 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000036615 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
118	ICTRP WHO. A study of biomarker predicting the effect of Nivolumab for unresectable advanced or recurrent gastric cancer.. JPRN-UMIN000032164 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000036689 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
119	ICTRP WHO. A phase I study of ONO-4538(ONO-4538-67). JPRN-JapicCTI-183895 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183895 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
120	ICTRP WHO. An observational study to discover novel biomarkers for nivolumab in patients with advanced gastric cancer (DELIVER trial): JACCRO GC-08. JPRN-UMIN000030850 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035224 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
121	ICTRP WHO. Analysis of intratumoral immune response early on Nivolumab treatment in unresectable advanced or recurrent gastric cancer.. JPRN-UMIN000029622 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033110 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
122	ICTRP WHO. A study to evaluate Nivolumab and Ipilimumab for 2nd line therapy in elderly patients with advanced esophageal cancer. EUCTR2017-002056-86-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002056-86 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
123	ICTRP WHO. A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. NCT03311334 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03311334 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
124	ICTRP WHO. A RANDOMIZED PHASE 3 STUDY OF NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB OR NIVOLUMAB COMBINED WITH FLUOROURACIL PLUS CISPLATIN VERSUS FLUOROURACIL PLUS CISPLATIN IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE ADVANCED, RECURRENT OR METASTATIC PREVIOUSLY UNTREATED ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA. PER-020-17 [Internet]. Adresse: https://www.ins.gob.pe/ensayosclnicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=020-17 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
125	ICTRP WHO. Adoptive cell therapy across cancer diagnoses. EUCTR2017-002323-25-DK [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
126	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of an Anti-KIR Antibody in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Advanced Solid Tumors. EUCTR2016-001359-36-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
127	ICTRP WHO. Phase I/II multicenter trial of paclitaxel, ramucirumab and nivolumab for metastatic gastric cancer patients who progressed on chemotherapy with fluoropyrimidine plus platinum. JPRN-UMIN000025947 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000029783 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
128	ICTRP WHO. ONO-4578 Phase 1 Study (ONO-4578-01). JPRN-JapicCTI-173496 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173496 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
129	ICTRP WHO. A multicenter, phase 1/2 study of Ramucirumab plus Nivolumab as second-line therapy in participants with gastric or GEJ cancer. JPRN-UMIN000025560 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000029360 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
130	ICTRP WHO. Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects With Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction (ONO-4538-43/CA209577). JPRN-JapicCTI-163409 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163409 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
131	ICTRP WHO. A Study to Evaluate Efficacy in Subjects with Esophageal Cancer Treated with Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil plus Cisplatin versus Fluorouracil plus Cisplatin. EUCTR2016-001514-20-CZ [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001514-20 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt (adenosquamöse Karzinome mussten laut Einschlusskriterien vorwiegend plattenepitheliale Histologie haben) (53)
132	ICTRP WHO. A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE BLIND, PHASE III STUDY OF ADJUVANT NIVOLUMAB OR PLACEBO IN SUBJECTS WITH RESECTED LOWER ESOPHAGEAL, OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION CANCER.. PER-012-16 [Internet]. Adresse: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=012-16 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
133	ICTRP WHO. A phase III study of ONO-4538 (ONO-4538-38/BMS CA209844). JPRN-JapicCTI-163268 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163268 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
134	ICTRP WHO. A study of nivolumab or placebo in patients following removal of their esophageal or gastroesophageal junction cancer.. EUCTR2015-005556-10-HU [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005556-10 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
135	ICTRP WHO. Phase I study of pre-operative combination therapy with Mogamulizumab (anti-CCR4) and Nivolumab (anti-PD-1) against solid cancer patients. JPRN-UMIN000021480 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000024753 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
136	ICTRP WHO. A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs. EUCTR2015-003339-36-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003339-36 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
137	ICTRP WHO. A phase III study of ONO-4538 (ONO-4538-24/BMS CA209473). JPRN-JapicCTI-153026 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153026 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
138	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study to Investigate the Safety and Effectiveness of Nivolumab, and Nivolumab Combination Therapy in Virus-associated Tumors. NCT02488759 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02488759 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
139	ICTRP WHO. NT-I7 in Combination With Nivolumab in Advanced Gastric, Gastro-Esophageal Junction or Esophageal Adenocarcinoma. NCT04594811 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04594811 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
140	ICTRP WHO. Study BT8009-100 in Subjects With Nectin-4 Expressing Advanced Solid Tumors Malignancies. NCT04561362 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04561362 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
141	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Anlotinib Hydrochloride Combined With Nivolumab in the Treatment of Gastric and Esophageal Cancer. NCT04503967 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04503967 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
142	ICTRP WHO. Dose Escalation of DF6002 in Patients With Advanced Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications. NCT04423029 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04423029 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
143	ICTRP WHO. Trial of Nivolumab and Cetuximab After Chemoradiation in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients.. NCT04229459 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04229459 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
144	ICTRP WHO. Study of VE800 and Nivolumab in Patients With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer. NCT04208958 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04208958 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
145	ICTRP WHO. Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. NCT04114136 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04114136 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
146	ICTRP WHO. Perioperative Immunotherapy vs. Chemo-immunotherapy in Patients With Advanced GC and AEG. NCT04062656 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04062656 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
147	ICTRP WHO. Phase II Study of Short Course FOLFOX Chemotherapy With Either Nivolumab or Nivolumab + Radiation in the First Line Treatment of Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Cancers (BMS Protocol CA209-76L). NCT04021108 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04021108 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
148	ICTRP WHO. Rucaparib Plus Ramucirumab With or Without Nivolumab in Advanced Gastric and Esophageal Adenocarcinoma. NCT03995017 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03995017 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
149	ICTRP WHO. Peri-operative Association of Immunotherapy (Pre-operative Association of Nivolumab and Ipilimumab, Post-operative Nivolumab Alone) in Localized Microsatellite Instability (MSI) and/or Deficient Mismatch Repair (dMMR) Oesogastric Adenocarcinoma. NCT04006262 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04006262 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
150	ICTRP WHO. Neoadjuvant Nivolumab for Operable Esophageal Carcinoma. NCT03987815 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03987815 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
151	ICTRP WHO. A Feasibility Trial of Nivolumab With Neoadjuvant CF or DCF Therapy for Locally Advanced Esophageal Carcinoma. NCT03914443 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03914443 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
152	ICTRP WHO. Peri-operative association of immunotherapy in oeso-gastric adenocarcinoma. EUCTR2018-004712-22-FR [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004712-22 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
153	ICTRP WHO. A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT03872947 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03872947 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
154	ICTRP WHO. FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. NCT03841110 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03841110 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
155	ICTRP WHO. TPST-1120 as Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Cancers. NCT03829436 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03829436 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
156	ICTRP WHO. Nivolumab, Ipilimumab and OTSGC-A24 Therapeutic Peptide Vaccine in Gastric Cancer - a Combination Immunotherapy Phase Ib Study.. NCT03784040 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03784040 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
157	ICTRP WHO. Nivolumab, Ipilimumab and Chemoradiation in Treating Patients With Resectable Gastric Cancer. NCT03776487 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03776487 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
158	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of Relatlimab Plus Nivolumab Compared to Various Standard-of-Care Therapies in Previously Treated Participants With Recurrent, Advanced or Metastatic Gastric Cancer or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. NCT03704077 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03704077 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
159	ICTRP WHO. An Investigational Study of Immunotherapy Combinations With Chemotherapy in Patients With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancers. NCT03662659 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03662659 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
160	ICTRP WHO. A Study of a Personalized Neoantigen Cancer Vaccine. NCT03639714 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03639714 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
161	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Undergoing Surgery. NCT03604991 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03604991 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
162	ICTRP WHO. REACTION (Radiation Enhanced Assessment of Combination Therapies in ImmunOncology) - Nivolumab or Nivolumab in Combination With Other Immuno-oncology (IO) Agents After Targeted Systemic Radiation in Patients With Advanced Esophagogastric Cancer. NCT03610711 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03610711 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
163	ICTRP WHO. Comparison of immunotherapy versus chemo-immunotherapy in patients with advanced gastric cancer and adenocarcinoma of esophagus. EUCTR2018-000383-28-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000383-28 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
164	ICTRP WHO. An Investigational Study of Immunotherapy Combinations with Chemotherapy in Patients with Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancers. EUCTR2018-001069-18-CZ [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001069-18 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
165	ICTRP WHO. Safety and Feasibility of Irradiation and Nivolumab in Esophageal Cancer (INEC). NCT03544736 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03544736 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
166	ICTRP WHO. Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. NCT03511222 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03511222 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
167	ICTRP WHO. A study comparing immunotherapy combinations with chemotherapy and chemotherapy alone in participants with advanced LAG-3 positive gastric and gastroesophageal junction (GEJ) cancers. EUCTR2017-004896-30-IE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004896-30 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
168	ICTRP WHO. Checkpoint Inhibitor and Radiotherapy for Recurrent Gastric Cancer (CIRCUIT). NCT03453164 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03453164 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
169	ICTRP WHO. Postoperative Immunotherapy vs Standard Chemotherapy for Gastric Cancer With High Risk for Recurrence. NCT03443856 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03443856 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
170	ICTRP WHO. Combination of Chemoradiation With Immunotherapy in Inoperable oesophageal Cancer. NCT03437200 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03437200 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
171	ICTRP WHO. A Multicenter Open-label Phase II Trial to Evaluate Nivolumab and Ipilimumab for 2nd Line Therapy in Elderly Patients With Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer. NCT03416244 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03416244 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
172	ICTRP WHO. Comparison of a standard chemotherapy with additional medications for patients with inoperable gastric cancer. EUCTR2017-002080-18-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002080-18 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
173	ICTRP WHO. Ipilimumab or FOLFOX in Combination With Nivolumab and Trastuzumab in HER2 Positive EsophagoGastric Adenocarcinoma. NCT03409848 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03409848 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
174	ICTRP WHO. Combination of Nivolumab and Ipilimumab in Breast, Ovarian and Gastric Cancer Patients. NCT03342417 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03342417 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
175	ICTRP WHO. Immune Checkpoint Therapy With Nivolumab Esophageal Squamous Cell Carcinoma. NCT03278626 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03278626 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
176	ICTRP WHO. Combination of TATE and PD-1 Inhibitor in Liver Cancer. NCT03259867 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03259867 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
177	ICTRP WHO. QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. NCT03228667 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03228667 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
178	ICTRP WHO. Ipilimumab or FOLFOX in combination with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2 positive locally advanced or metastatic EsophagoGastric Adenocarcinoma - The randomized phase 2 INTEGA trial. EUCTR2017-000624-10-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000624-10 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
179	ICTRP WHO. Nivolumab or Expectant Observation Following Ipilimumab, Nivolumab, and Surgery in Treating Patients With High Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma. NCT03220009 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03220009 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
180	ICTRP WHO. A Study to Evaluate Efficacy in Subjects With Esophageal Cancer Treated With Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab Combined With Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin. NCT03143153 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03143153 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt (adenosquamöse Karzinome mussten laut Einschlusskriterien vorwiegend plattenepitheliale Histologie haben) (53)
181	ICTRP WHO. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126110 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
182	ICTRP WHO. Nivolumab +/- Relatlimab Prior to Chemoradiation With II/III Gastro/Esophageal Cancer. NCT03044613 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03044613 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
183	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of Ramucirumab Plus Nivolumab in Participants With Gastric or GEJ Cancer. NCT02999295 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02999295 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
184	ICTRP WHO. A Study to Test Combination Treatments in Patients With Advanced Gastric Cancer. NCT02935634 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935634 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
185	ICTRP WHO. Study of Pre-operative Combination Therapy With Mogamulizumab and Nivolumab Against Solid Cancer Patients. NCT02946671 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02946671 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
186	ICTRP WHO. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Andecaliximab Combined With Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Adults With Unresectable or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. NCT02864381 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02864381 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
187	ICTRP WHO. Andecaliximab as Monotherapy and in Combination With Anti-Cancer Agents in Japanese Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. NCT02862535 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02862535 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
188	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors. NCT02834013 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02834013 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
189	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab or Placebo in Participants With Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. NCT02743494 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02743494 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
190	ICTRP WHO. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). NCT02465060 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02465060 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
191	ICTRP WHO. A Phase 3 Study of ONO-4538 (ONO-4538-12). JPRN-JapicCTI-142656 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142656 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
192	ICTRP WHO. PANGEA-IMBBP: Personalized Antibodies for Gastro-Esophageal Adenocarcinoma - A 1st Pilot Metastatic Trial of Biologics Beyond Progression. NCT02213289 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02213289 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
193	ICTRP WHO. A phase II study of ONO-4538 (ONO-4538-07). JPRN-JapicCTI-142422 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142422 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
194	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study to Assess the Safety, Tolerability and Effectiveness of Anti-LAG-3 With and Without Anti-PD-1 in the Treatment of Solid Tumors. NCT01968109 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01968109 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
195	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab by Itself or Nivolumab Combined With Ipilimumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. NCT01928394 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01928394 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
196	ICTRP WHO. An observational study of symptomatic adverse events and health-related quality of life (HR-QoL) with the use of patient-reported outcome (PRO) in nivolumab therapy for gastric cancer. JPRN-UMIN000037433 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000042209 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
EU Clinical Trials Register		
197	EU-CTR. A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 2 Study of NT-I7 in Combination with Nivolumab versus Nivol. 2020-004175-41 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004175-41 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
198	EU-CTR. A Phase 1/2, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF6002 as a Monoth.... 2021-000038-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000038-33 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
199	EU-CTR. Perioperative immunotherapy vs. chemo-immunotherapy stratified by early response evaluation in patients. 2018-000383-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000383-28 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
200	EU-CTR. A Phase 1/2a Study of BMS-986179 Administered in Combination with Nivolumab (BMS-936558) in Subjects wi. 2016-000603-91 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000603-91 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
201	EU-CTR. Adjuvant immunotherapy in patients with resected gastric cancer following preoperative chemotherapy with. 2018-000406-36 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000406-36 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
202	EU-CTR. A Randomized, Active-Controlled, Blinded, Phase III Clinical Trial of BMS- 986213 (Fixed Dose Combinatio. 2017-004896-30 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004896-30 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
203	EU-CTR. A Randomized, Open-label, Phase II Clinical Trial of Relatlimab (anti-LAG-3) and Nivolumab in Combinatio. 2018-001069-18 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001069-18 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
204	EU-CTR. A Phase 1/2a Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Ant. 2014-002605-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002605-38 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
205	EU-CTR. A Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 2 Clinical Trial of BMS-986213, in Combination with V. 2018-001070-20 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001070-20 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
206	EU-CTR. Modified FOLFOX plus/minus Nivolumab and Ipilimumab vs. FLOT plus Nivolumab in patients with previously. 2017-002080-18 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002080-18 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
207	EU-CTR. Ipilimumab or FOLFOX in combination with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2 positive. 2017-000624-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000624-10 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
208	EU-CTR. Non-Comparative, Open-Label, Multiple Cohort, Phase 1/2 Study of Nivolumab and Nivolumab plus Ipilimumab. 2015-000230-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000230-29 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
209	EU-CTR. A Phase 2, Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-ONcology Study in Participants w. 2016-002807-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002807-24 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
210	EU-CTR. A Phase I/IIa Study of BMS 986148, a Mesothelin Directed Antibody Drug Conjugate, in Subjects with Selec. 2014-002485-70 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002485-70 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
211	EU-CTR. BT8009-100: Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT80. 2020-002719-23 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002719-23 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
212	EU-CTR. Peri-operative association of immunotherapy (pre-operative association of nivolumab and ipilimumab, post. 2018-004712-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004712-22 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
213	EU-CTR. A Phase 1/2, Open-label Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab combined with Ipilimumab in Subjects. 2013-002844-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002844-10 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
214	EU-CTR. A Phase 2, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GS-5745 Combined with Niv. 2016-001402-41 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001402-41 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
215	EU-CTR. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Im. 2016-004989-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
216	EU-CTR. A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-grou. 2016-003984-20 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
217	EU-CTR. SMARTPLUS-106: Debio 1143 a SMAC Mimetic In Combination With Nivolumab In Patients Failing Prior PD-1/PD-L1 Treatment: A Basket Trial A dose-optimization, exploratory phase Ib/II study to assess.... 2018-003546-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003546-16 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
218	EU-CTR. A randomized Discontinuation Study of Brivanib alaninate (BMS-582664) versus Placebo in Subjects with Advanced Tumors. Revised protocol 02 incorporating Amendment 02 & 03 & Administrative Lette.... 2008-000087-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000087-16 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
219	EU-CTR. A Modular, Multi-Arm, Phase 1/2a, Adaptive Design Study To Evaluate The Safety And Tolerability Of RXC004, Alone And In Combination With Anti-Cancer Treatments, In Patients With Advanced Malignancies. 2017-000720-98 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000720-98 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A5, Studientypen nicht erfüllt
220	EU-CTR. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design, multi-centre, dose-escalation phase III trial to investigate the efficacy, safety, and tolerability of Naloxone HCl PR tablets a.... 2012-004311-31 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004311-31 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A2, Intervention nicht erfüllt
221	EU-CTR. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design, multi-centre, dose-escalation phase III trial to investigate the efficacy, safety, and tolerability of Naloxone HCl PR tablets a.... 2012-003218-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003218-14 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
222	EU-CTR. A Phase III, Randomized, Multicenter, Double Blind, Double-Dummy Parallel-Group, Comparative Study to Determine the Efficacy, Safety, and Tolerability of Ceftazidime Avibactam Plus Metronidazole V.... 2011-003895-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003895-35 . Aufgerufen am: 01.10.2021.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 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 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-649

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war der Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX bzw. Nivolumab + Ipilimumab gegenüber FOLFOX/ XELOX.</p> <p>Der Behandlungsarm Nivolumab + Ipilimumab ist für die vorliegende Bewertung irrelevant und wird daher nicht weiter betrachtet.</p> <p>Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit inoperablen, (lokal) fortgeschrittenen oder metastasierten vorwiegenden Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des distalen Ösophagus ohne bekannten positiven HER2-Status, die noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten, unabhängig von deren PD-L1-Tumorexpression. Die Erkrankung sollte durch CT oder MRT entsprechend den Kriterien nach RECIST (Version 1.1) nachweisbar sein.</p> <p>Primäres Ziel ist der Vergleich von OS und PFS bei PD-L1-positiven Patienten (CPS \geq 5) bei einer Behandlung mit Nivolumab + FOLFOX/ XELOX versus FOLFOX/ XELOX. Sekundäre Ziele sind der Vergleich von OS, PFS und ORR bei Patienten mit PD-L1 CPS \geq 1, CPS \geq 10 oder allen randomisierten Patienten, bei einer Behandlung mit Nivolumab + FOLFOX/ XELOX versus FOLFOX/ XELOX.</p> <p><u>Hypothese:</u> Die primäre Fragestellung der Studie CA209-649 war die Untersuchung des klinischen Vorteils (Überlegenheit) – ausgedrückt als Dauer des Gesamtüberlebens (OS) und des Progressionsfreien Überlebens (PFS) – von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX gegenüber FOLFOX/ XELOX in der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patientenpopulation mit PD-L1-Tumorexpression CPS ≥ 5 (nachfolgend PD-L1-positiv-Population genannt).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Offene, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III.</p> <p>In der Studie CA209-649 wurden die Patienten zu Studienbeginn im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen (Nivolumab + Ipilimumab oder Kontrollarm) zugewiesen. Mit der Einführung des Behandlungsarm Nivolumab + FOLFOX/ XELOX wurde im Verhältnis 1:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert. Als die Rekrutierung in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm gestoppt wurde, wurde die Randomisierung in die beiden übrigen Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 fortgesetzt. Die im vorliegenden Dossier und im CSR dargestellten Daten beziehen sich auf die Patienten, die gleichzeitig in den Nivolumab + FOLFOX/ XELOX-Arm und den Kontrollarm im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX).</p> <p><u>Parallele Behandlungsgruppen</u></p> <p><i>Behandlungsarm A</i> Nivolumab + Ipilimumab</p> <p><i>Behandlungsarm B</i> Nivolumab + FOLFOX/ XELOX</p> <p><i>Kontrollarm</i> FOLFOX/ XELOX</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Mit Stand 16.09.2019 lag das Studienprotokoll in der überarbeiteten Version 09 mit 29 eingearbeiteten Amendments vor, dessen wichtigste Änderungen im Folgenden aufgeführt werden.</p> <p><u>Amendment 08 vom 07.12.2016</u> Erweiterung um Behandlungsarm B, Einführung von BICR für die Tumorbewertung, Klärung von Studiendetails inklusive Beschränkung der Behandlungsdauer mit Nivolumab auf 2 Jahre sowie Sicherheitshinweise für mit Capecitabin behandelte Patienten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Amendment 13 vom 10.05.2017</u> Klärung und Anpassung von Einschlusskriterien, Ergänzung von Behandlungshinweisen zur Verabreichung von Nivolumab + FOLFOX/ XELOX und Capecitabin, Klarstellungen bzgl. der Behandlungszeitpläne.</p> <p><u>Amendment 17 vom 05.01.2018</u> Neudefinition der Primärpopulation als „alle Patienten“ für Behandlungsarm B, Ergänzung von ORR und PFS als primäre Endpunkte in Behandlungsarm B und im Kontrollarm, Präzisierung des möglichen Einschlusses von Patienten mit Adenokarzinomen des distalen Ösophagus, Streichung des Screeningfensters von 28 Tagen, Präzisierung von Studiendetails.</p> <p><u>Amendment 19 vom 29.05.2018</u> Erweiterung der geplanten Studienpopulation um weitere 300 Patienten verteilt auf alle Studienarme.</p> <p><u>Amendment 20 vom 11.06.2018</u> Schließung von Behandlungsarm A ab dem 05.06.2018.</p> <p><u>Amendment 23 vom 14.09.2018</u> Einführung von CPS für die PD-L1-Tumorexpressionsbestimmung. Festlegung der Primärpopulation auf Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 5 für beide Behandlungsarme und sich daraus ergebende Anpassungen der Endpunkte und statistischen Annahmen, Anpassung des Biomarker-Samplings.</p> <p><u>Amendment 26 vom 15.11.2018</u> Erweiterung der geplanten Studienpopulation um weitere 356 Patienten.</p> <p><u>Amendment 29 vom 16.09.2019</u> Festsetzung eines Minimum-Follow-ups von 12 und 24 Monaten für PFS und OS Analysen, Erweiterung der PFS-Population auf alle randomisierten Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 5, Ergänzung einer Nivolumab-Dosierungsoption als Folgetherapie nach Nivolumab + Ipilimumab oder FOLFOX/ XELOX.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre • ECOG Performance Status 0 oder 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit inoperablen, (lokal) fortgeschrittenen oder metastasierten vorwiegenden Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des distalen Ösophagus, die noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten und deren Tumoren nicht HER2-positiv waren; eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie, Radiotherapie sowie eine definitive Radiochemotherapie für die lokal fortgeschrittene Erkrankung war erlaubt, sofern sie mindestens sechs Monate vor Studieneinschluss beendet worden war • Vorherige palliative Radiotherapie musste mindestens zwei Wochen vor Randomisierung beendet worden sein. • Anhand von RECIST 1.1 messbare Erkrankung, radiografischer Tumorbefund (CT oder MRT) • Vorliegen von Tumorgewebebeurteilungen zur Bestimmung der PD-L1-Expression und anderer Biomarker • Definierte Grenzen für bestimmte Laborparameter • Personen in fortpflanzungsfähigem Alter mussten kontrazeptive Maßnahmen ergreifen; Frauen durften nicht schwanger sein oder stillen <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannter HER2-Positiv-Status • Patienten mit unbehandelten bekannten Metastasen des zentralen Nervensystems • Patienten mit unkontrollierbarem Aszites • Patienten mit peripherer Neuropathie vom Grad > 1 • Patienten mit Autoimmunerkrankungen • Vorangegangene zielgerichtete T-Zell-Therapie • Maligne Vorerkrankung innerhalb der letzten 3 Jahre ausgenommen geheilte lokale Krebserkrankungen • Weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte und bestimmten Begleitmedikationen, positive Tests hinsichtlich Hepatitis-B/C, HIV, Schwangerschaft und bestimmte Laborkriterien
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: BMS</p> <p>Multizentrische Studie in 29 Ländern: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexico, Peru, Polen, Portugal, Rumänien, Russische Föderation, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich (UK).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Behandlungsarm</u></p> <p>Nivolumab + FOLFOX:</p> <p>Nivolumab 240 mg i.v. + Oxaliplatin 85 mg/qm KOF + Folinsäure 400 mg/qm KOF + 5-FU 400 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 + kontinuierliche 5-FU-Infusion 1200 mg/qm KOF i.v. über 24 Stunden täglich an den Tagen 1 und 2, alle 2 Wochen</p> <p>oder:</p> <p>Nivolumab + XELOX:</p> <p>Nivolumab 360 mg i.v. + Oxaliplatin 130 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 + Capecitabin 1000 mg/qm KOF oral 2x täglich an den Tagen 1-14, alle 3 Wochen</p> <p><u>Kontrollarm</u></p> <p>Fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie:</p> <p>FOLFOX:</p> <p>Oxaliplatin 85 mg/qm KOF + Folinsäure 400 mg/qm KOF + 5-FU 400 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 + kontinuierliche 5-FU-Infusion 1200 mg/qm KOF i.v. über 24 Stunden täglich an den Tagen 1 und 2, alle 2 Wochen</p> <p>oder:</p> <p>XELOX:</p> <p>Oxaliplatin 130 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 + Capecitabin 1000 mg/qm KOF oral 2x täglich an den Tagen 1-14, alle 3 Wochen</p> <p>Keine routinemäßige Prämedikation</p> <p>Die Dosis aller Wirkstoffe konnte abhängig von der Schwere und Art der UE verzögert verabreicht werden; bzgl. FOLFOX/ XELOX konnte sie auch reduziert werden.</p> <p>Nivolumab konnte allein fortgeführt werden, wenn die Chemotherapie aufgrund von Toxizität abgebrochen wurde. Die Chemotherapie konnte als Doublette oder als einzelner Wirkstoff fortgeführt werden, wenn die Abbruchkriterien für Nivolumab erfüllt waren.</p> <p>Behandlungsdauer: Grundsätzlich bis zum Krankheitsprogress, inakzeptabler Toxizität, einer maximalen Behandlungsdauer von 24 Monaten oder Widerruf der Einwilligungserklärung, je nachdem, was zuerst eintrat. Bei Behandlung mit der Prüfintervention war unter gewissen Voraussetzungen eine Fortsetzung über den mittels RECIST 1.1 definierten Progress hinaus gestattet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (PD-L1-positiv-Population) • PFS gemäß BICR (PD-L1-positiv-Population) <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (Population PD-L1 CPS \geq 10, CPS \geq 1 und alle randomisierten Patienten) • PFS gemäß BICR (Population PD-L1 CPS \geq 10, PD-L1 CPS \geq 1 und alle randomisierten Patienten) • ORR gemäß BICR (Population PD-L1 CPS \geq 10, PD-L1 CPS \geq 5, PD-L1 CPS \geq 1 und alle randomisierten Patienten) <p><u>Patientenrelevante explorative EP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS und ORR gemäß Prüferarzt (über verschiedene CPS-Grenzwerte hinweg) • OS, PFS und ORR nach BICR oder gemäß Prüferarzt (über verschiedene TPS-Grenzwerte hinweg) • DOR nach BICR und gemäß Prüferarzt • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga • Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS • UE • PFS2 (PFS nach Folgebehandlung) oder TSST (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie) <p>OS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Kontaktzeitpunkt oder zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Während der Behandlungsphase wird OS kontinuierlich nachverfolgt. Nach der letzten Dosis der Studienmedikation: 30 bzw. 114 Tage in den beiden Follow-up Visiten und im Anschluss daran alle drei Monate.</p> <p>PFS gemäß BICR ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und erstem Datum der dokumentierten Progression oder Tod, je nachdem was früher auftritt.</p> <p>Tumorbewertungen nach RECIST 1.1 per BICR mittels CT oder MRT musste innerhalb 28 Tagen vor Randomisierung durchgeführt worden sein und wurden alle 6 Wochen bis Woche 48 und nachfolgend alle 12 Wochen durchgeführt.</p>

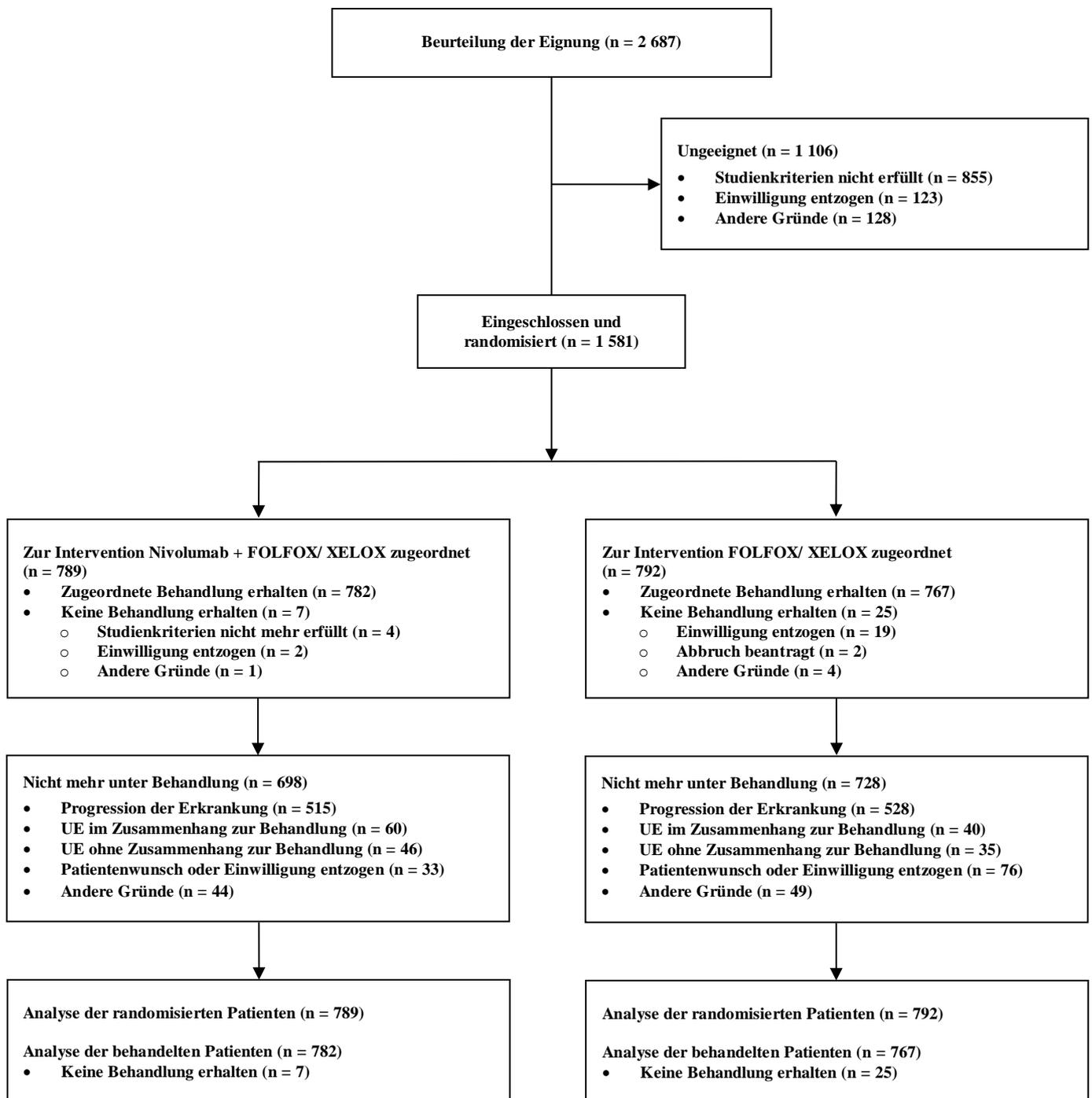
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit bestätigtem Ansprechen zwischen Randomisierung und Progression nach RECIST 1.1 per BICR oder dem Beginn einer Folgetherapie gegen den Krebs berichtet wird, je nachdem, was sich zuerst ereignet.</p> <p>DOR ist definiert als die Zeit zwischen bestätigtem Ansprechen und Progression eines Patienten (nach RECIST 1.1 per BICR und Prüfarzt) oder Tod, je nachdem was früher auftritt.</p> <p>Die FACT-Ga- und EQ-5D-Fragebögen wurden alle 6 Wochen nach der Ausgangserhebung (Baseline) während der Therapie erhoben. Im Anschluss FACT-GaCS, FACT-G7 und EQ-5D zudem zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1, 30 Tage nach der letzten Dosis, und Follow-up 2, 84 Tage nach Follow-up 1) und danach zum Zeitpunkt der Überlebensvisiten alle 3 Monate nach Follow-up 2.</p> <p>Alle Verträglichkeitsendpunkte werden gemäß National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 nach Schweregrad bewertet und während der Behandlungsphase sowie innerhalb von 100 Tagen danach erhoben. Auftretende Nebenwirkungen werden bis zu ihrer Behebung oder Stabilisation, bis das Ereignis anderweitig erklärt werden konnte oder bis der Studienteilnehmer lost to follow-up ist, nachverfolgt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Ergänzung von ORR und PFS als primäre Endpunkte in Behandlungsarm B und im Kontrollarm mit Amendment 17 vom 05.01.2018.</p> <p>Festlegung der Primärpopulation auf Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 5 für beide Behandlungsarme und sich daraus ergebende Anpassung der Endpunkte (u.a. OS, ORR, PFS2, TSST) und statistischen Annahmen mit Amendment 23 vom 14.09.2018.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für die Studie CA209-649 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf die co-primären Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS) der PD-L1-positiv-Population und eines angenommenen Anteils der Patienten mit PD-L1-Tumorexpression (CPS ≥ 5) bezog. Unter Berücksichtigung des tatsächlichen Anteils der Patienten mit PD-L1-Tumorexpression (CPS ≥ 5) in der Studie errechnet sich eine Fallzahl von 949 Patienten. Die Power der finalen Analyse</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wäre dann für den co-primären Endpunkt PFS je nach Verzögerung des Behandlungseffekts um 3 bzw. 6 Monate 99,9 % bzw. 84 % und für den co-primären Endpunkt OS bei einer Verzögerung des Behandlungseffekts um 6 Monate 97,9 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Interimsanalyse für den co-primären Endpunkt OS und zugleich die finale Analyse für den co-primären Endpunkt PFS war nach einer Nachverfolgung von mindestens 12 Monaten geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierter Randomisierungsplan
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer interaktiven Antworttechnologie (Interactive Response Technology, IRT) durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme (Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX) randomisiert, stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nach Feststellung der Eignung für die Studie und Einwilligungserklärung erhielten die Patienten eine Nummer durch das IRT und wurden durch das IRT stratifiziert randomisiert.
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 Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IRT.
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,	a) Nicht verblindet, offene Studie b) Nicht verblindet, offene Studie c) Offene Studie, aber verblindeter, unabhängiger zentraler Review (BICR) des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien Version 1.1.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Der Vergleich der co-primären Endpunkte OS und PFS zwischen den Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem, stratifiziertem log-Rank-Test durchgeführt (Signifikanzniveau von $\alpha = 0,03$ für OS und $\alpha = 0,02$ für PFS). Die HR wurden mittels eines stratifizierten Cox-Modells mit der Behandlungsgruppe als einzige Covariate berechnet.</p> <p>Überlebenskurven, Mediane und 95 %-KI sowie Raten und 95 %-KI zu festen Zeitpunkten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Der Vergleich des sekundären Endpunkts ORR gemäß BICR zwischen den Behandlungsgruppen wird mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt, stratifiziert nach o.g. Faktoren. Die stratifizierten Odds Ratios mit 95 %-KI zwischen den Behandlungsgruppen werden berechnet.</p> <p>Die Auswertungen zum Therapieansprechen (BOR) erfolgen pro Behandlungsgruppe. Es werden Patientenzahlen und Ansprechraten mit exakten 95 %-KI (Clopper und Pearson) dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für OS, PFS und ORR werden Subgruppenanalysen für die folgenden Subgruppenmerkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region • ECOG Performance Status • Chemotherapieregime • Altersgruppe I • Altersgruppe II • Geschlecht • Ethnie • Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose • Krankheitsstadium bei Erstdiagnose • Krankheitsstatus • Vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs • Vorangegangene Radiotherapie • Laurén-Klassifikation • Vorhandensein von Siegelringzellen • TNM-Metastasen-Status • Mindestens eine BICR-bestätigte Zielläsion • Anzahl der Organe mit BICR-bestätigten Läsionen bei Studienbeginn außerhalb der primären Lokalisation • Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung • Peritonealmetastasen • Lebermetastasen • Infektion mit <i>Helicobacter pylori</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • HER2-Status I • Albuminwert bei Studienbeginn • Mikrosatelliten-Status <p>Für UE und Arzneimittelnebenwirkungen werden Subgruppenanalysen für die folgenden Subgruppenmerkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Ethnie • Altersgruppe • Region
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) <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + FOLFOX/ XELOX n= 789 • FOLFOX/ XELOX n= 792 b) <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + FOLFOX/ XELOX n= 782 • FOLFOX/ XELOX n= 767 c) <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + FOLFOX/ XELOX n= 789 • FOLFOX/ XELOX n= 792
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	Studienbeginn: Oktober 2016 Studienende: laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch laufend
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Flow-Chart für Studie CA209-649 (1. Datenschnitt vom Juli 2020)

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 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-649

Studie: CA209-649

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Primary Clinical Study Report for Study CA209649, A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab in Combination with Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine versus Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine in Subjects with Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer; Report Date 13.10.2020. 2020. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (BMS-936558) in Combination with Chemotherapy. Ad Hoc Report for Study CA209649. Report Date 24.09.2021. 2021.	A
Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier (s. Abschnitte 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie separater Anhang 4-G)	B
clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Against Chemotherapy in Stomach Cancer or Stomach/Esophagus Junction Cancer (CheckMate649); Registerintrag ClinicalTrials.gov; first posted: August 19, 2016; last update posted: June 1, 2021. 2021. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02872116 .	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

CA209-649 ist eine randomisierte, offene, Phase-III-Studie mit drei Behandlungsarmen. Geeignete Patienten wurden in die beiden relevanten Behandlungsarme Nivolumab + FOLFOX/XELOX vs. FOLFOX/ XELOX im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX) randomisiert.

A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer interaktiven Antworttechnologie (IRT) durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme (Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX) randomisiert, stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs.

Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX). Es wurde ein computergenerierter Randomisierungsplan angewendet.

A

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:

Geeignete Patienten wurden verdeckt unter Verwendung einer IRT im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme (Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. FOLFOX/ XELOX) randomisiert, stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ inkl. nicht quantifizierbar), Region (Asien vs. Nordamerika vs. Rest der Welt), ECOG Performance Status (0 vs. 1) und Chemotherapieregime (XELOX vs. FOLFOX).

A

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-649 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-649 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer interaktiven Antworttechnologie (IRT) durchgeführt. Es handelte sich um eine offene Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-649 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

PD-L1-positiv-Population: 473 Patienten in der Gruppe Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. 482 Patienten in der Gruppe FOLFOX/ XELOX.

Magenkarzinom-Teilpopulation: 417 Patienten in der Gruppe Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. 420 Patienten in der Gruppe FOLFOX/ XELOX.

EAC-Teilpopulation: 56 Patienten in der Gruppe Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. 62 Patienten in der Gruppe FOLFOX/ XELOX.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Nur zwischen 37 % bis 53 % der Patienten erhielt eine systemische Folgetherapie (PD-L1-positiv-Population: 36,8 % vs. 40,9 %, Magenkarzinom-Teilpopulation: 36,7 % vs. 39,0 %, EAC-Teilpopulation: 37,5 % vs. 53,2 % für Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. Vergleichstherapie). Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Zudem gab es bis zum Studienende kein geplantes Cross-over. In der Gesamtschau beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller randomisierter Patienten der jeweiligen Population nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss

auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Nur zwischen 33 % bis 50 % der Patienten erhielt eine systemische Folgetherapie (PD-L1-positiv-Population: 36,8 % vs. 40,9 %, Magenkarzinom-Teilpopulation: 36,7 % vs. 39,0 %, EAC-Teilpopulation: 37,5 % vs. 53,2 % für Nivolumab + FOLFOX/ XELOX vs. Vergleichstherapie). Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Zudem gab es bis zum Studienende kein geplantes Cross-over. In der Gesamtschau beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht; das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-649 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten in der PD-L1-positiv-Population nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der EQ-5D ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-649 hat ein offenes Studiendesign (open-label).A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Ga konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten in der PD-L1-positiv-Population nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der FACT-Ga ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (außer FACT-G7; siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Ga konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – UE-Hauptkategorien ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, UE von besonderem Interesse (AESI; spezifische immunvermittelte UE, spezifische UE (select UE), weitere UE von besonderem Interesse), UE auf SOC/PT-Ebene (SOC: System Organ Class; PT: Preferred Terms)

Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht: bei den UE-Hauptkategorien, UE von besonderem Interesse (AESI; spezifische immunvermittelte UE, spezifische UE (select UE), weitere UE von besonderem Interesse) sowie UE auf SOC/PT-Ebene jeweils für jegliches UE, UE Grad ≥ 3 , SUE sowie Therapieabbruch wegen UE (nicht bei AESI). Grundsätzlich ist das Verzerrungspotenzial für unterschiedliche Operationalisierungen differenziert zu betrachten, da potenziell unterschiedliche Aspekte die Erhebung und Auswertung beeinflussen können. Grundsätzlich liegen jedoch allen genannten Ereignissen die Erhebungen innerhalb der Studie und entsprechende Kodierung nach MedDRA zugrunde. Aspekte, die für einzelne Operationalisierungen unterschiedlich bewertet werden, werden entsprechend angeführt.

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-649 hat ein offenes Studiendesign (open-label). 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 die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z.B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der All treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind: PD-L1-positiv-Population: 933/955 (97,7 %), Magenkarzinom-Teilpopulation: 819/837 (97,8 %), EAC-Teilpopulation: 114/118 (96,6 %). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab + FOLFOX/ XELOX-Arm deutlich länger als im Vergleichstherapie-Arm: PD-L1-positiv-Population: Median 7,1 Monate vs. 4,5 Monate, Magenkarzinom-Teilpopulation: Median 7,4 Monate vs. 4,7 Monate, EAC-Teilpopulation: Median 6,1 Monate vs. 4,2 Monate (1. Datenschnitt vom Juli 2020). Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein.

Jegliche UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z.B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der All treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind: PD-L1-positiv-Population: 933/955 (97,7 %), Magenkarzinom-Teilpopulation: 819/837 (97,8 %), EAC-Teilpopulation: 114/118 (96,6 %). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab + FOLFOX/ XELOX-Arm deutlich länger als im Vergleichstherapie-Arm: PD-L1-positiv-Population: Median 7,1 Monate vs. 4,5 Monate, Magenkarzinom-Teilpopulation: Median 7,4 Monate vs. 4,7 Monate, EAC-Teilpopulation: Median 6,1 Monate vs. 4,2 Monate (1. Datenschnitt vom Juli 2020). Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Jegliche UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit (jegliches UE, UE Grad ≥ 3 , SUE sowie Therapieabbruch wegen UE) bei den UE-Hauptkategorien, UE von besonderem Interesse (AESI; spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE), weitere UE von besonderem Interesse (OESI) sowie UE auf SOC/PT-Ebene jeweils als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
