



IQWiG-Berichte – Nr. 1350

**Nivolumab
(Adenokarzinome des Magens,
des gastroösophagealen
Übergangs oder des
Ösophagus) –**

Addendum zum Auftrag A21-146

Addendum

Auftrag: A22-44
Version: 1.0
Stand: 06.05.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) – Addendum zum Auftrag A21-146

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.04.2022

Interne Auftragsnummer

A22-44

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Teresa Labahn
- Charlotte Guddat
- Deborah Ingenhag-Reister
- Sabine Ostlender
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Nivolumab, Adenokarzinom, Nutzenbewertung, NCT02872116

Keywords

Nivolumab, Adenocarcinoma, Benefit Assessment, NCT02872116

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Hintergrund der erneuten Bewertung	2
2.2 Studiencharakteristika	2
2.3 Ergebnisse	10
2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte	10
2.3.2 Verzerrungspotenzial.....	12
2.3.3 Ergebnisse.....	14
2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	18
2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	19
2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	19
2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	21
2.5 Zusammenfassung.....	23
3 Literatur	25
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	26
Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und immunvermittelter SUEs.....	38
Anhang C Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der PD-L1-positiv-Population der Studie CheckMate 649.....	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population	3
Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population.....	6
Tabelle 3: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population.....	8
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population.....	10
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population.....	11
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population	13
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population.....	15
Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population.....	20
Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) im Vergleich zu Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population.....	22
Tabelle 10: Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	23
Tabelle 11: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population.....	27
Tabelle 12: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population.....	32
Tabelle 13: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population.....	33

Tabelle 14: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population.....	35
Tabelle 15: Kategorien immunvermittelter UEs – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population.....	38
Tabelle 16: Kategorien immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population.....	39
Tabelle 17: Kategorien immunvermittelter SUEs – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population.....	40

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, 3. Datenschnitt (Studie CheckMate 649, PD-L1-positiv-Population)	41
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, 3. Datenschnitt (Studie CheckMate 649, PD-L1-positiv-Population).....	42
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, 3. Datenschnitt (Studie CheckMate 649, PD-L1-positiv-Population)	43
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, 3. Datenschnitt (Studie CheckMate 649, PD-L1-positiv-Population).....	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-Ga	Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric
FOLFOX	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin
GaCS	Gastric Cancer Subscale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
XELOX	Capecitabin + Oxaliplatin

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.04.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-146 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die folgende Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen [2,3] der Studie CheckMate 649 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [4]:

- Auswertungen des 3. Datenschnitts für die PD-L1-positiv-Population

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

2 Bewertung

2.1 Hintergrund der erneuten Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, deren Tumoren Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1, Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren, wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) CheckMate 649 eingeschlossen. Die Studie CheckMate 649 ist eine noch laufende, offene RCT, in der Nivolumab in Kombination mit 2 verschiedenen fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie-Regimen, FOLFOX (bestehend aus: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (bestehend aus: Capecitabin + Oxaliplatin), mit FOLFOX oder XELOX verglichen wird.

Für die Nutzenbewertung wurden die vom pU im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie als inhaltlich unvollständig eingestuft, da der pU nur für den Endpunkt Gesamtüberleben, nicht aber für die anderen patientenrelevanten Endpunkte Daten zum aktuellen 3. Datenschnitt vorgelegt hat (zu Details siehe die Nutzenbewertung A21-146 [1]). Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zum 3. Datenschnitt nachgereicht. Diese werden im vorliegenden Addendum bewertet.

Die ursprüngliche Nutzenbewertung (A21-146) erfolgte getrennt nach Fragestellung des G-BA auf Basis von 2 Teilpopulationen der Studie – für Fragestellung 1 auf Basis der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus und für Fragestellung 2 auf Basis der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Im Rahmen der Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung [5] hat sich herausgestellt, dass eine gemeinsame Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus, des gastroösophagealen Übergangs und des Magens sinnvoll ist. Abweichend von der Dossierbewertung A21-146 wird gemäß Auftrag nun die gesamte Studienpopulation mit PD-L1 exprimierenden Tumoren mit CPS ≥ 5 der Studie CheckMate 649 (im Folgenden PD-L1-positiv-Population genannt) für die Nutzenbewertung betrachtet.

2.2 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie CheckMate 649 findet sich in der Dossierbewertung A21-146 [1]. In den folgenden Abschnitten sind die Studienergebnisse für die PD-L1-positiv-Population dargestellt. Diese Teilpopulation umfasst 955 Patientinnen und Patienten (60,4 %) der gesamten Studienpopulation.

Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen

Es wird für die PD-L1-positiv-Population (wie in der Nutzenbewertung A21-146 für die beiden Teilpopulationen detailliert beschrieben [1]) davon ausgegangen, dass der Gesamtanteil HER2-

negativer Patientinnen und Patienten bei über 80 % liegt. Aus diesem Grund erscheint es in der vorliegenden Situation adäquat, die Ergebnisse für die PD-L1-positiv-Population zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Jedoch ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie CheckMate 649 in Bezug auf die PD-L1-positiv-Population reduziert, da Unsicherheit bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Tumoren besteht (zur ausführlichen Beschreibung siehe die Nutzenbewertung A21-146 [1]).

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Eine Beschreibung der geplanten Dauer der Nachbeobachtung findet sich in der Dossierbewertung A21-146 [1]. Im Rahmen dessen wurde angemerkt, dass aufgrund inkonsistenter Angaben innerhalb der Studienunterlagen und Modul 4 Q unklar ist, ob der Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) nur während der Behandlung sowie ob Nebenwirkungen nur bis 100 Tage nach Behandlungsende oder bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite erhoben wurden.

Mit seiner Stellungnahme [2] hat der pU klargestellt, dass der FACT-G nur während der Behandlung erhoben wurde. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ist weiterhin unklar, ob diese bis 100 oder bis 114 [± 14] Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden. In den Auswertungen wurden nur Ereignisse berücksichtigt, die bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der PD-L1-positiv-Population der Studie CheckMate 649.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N ^a = 473	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N ^a = 482
CheckMate 649 (3. Datenschnitt)		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (12)	61 (11)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	266 (56)	286 (59)
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	151 (32)	147 (30)
≥ 75 Jahre	56 (12)	49 (10)
Geschlecht [w / m], %	30 / 70	28 / 72
Abstammung, n (%)		
asiatisch	119 (25)	117 (24)
weiß	328 (69)	327 (68)
andere	26 (5)	38 (8)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N^a = 473	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N^a = 482
Region, n (%)		
Asien	117 (25)	111 (23)
Nordamerika	67 (14)	70 (15)
Rest der Welt	289 (61)	301 (62)
ECOG-PS, n (%)		
0	194 (41)	203 (42)
1	279 (59)	278 (58)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1)
Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose, n (%)		
Magen	333 (70)	334 (69)
gastroösophagealer Übergang	84 (18)	86 (18)
Ösophagus	56 (12)	62 (13)
Krankheitsstatus, n (%)		
lokal rezidiert / fortgeschritten	19 (4)	21 (4)
metastasiert	454 (96)	461 (96)
vorangegangene Operation in Zusammenhang mit dem aktuellen Krebs, n (%)		
ja	97 (21)	105 (22)
nein	376 (79)	377 (78)
vorangegangene Radiotherapie, n (%)		
ja	44 (9)	42 (9)
nein	429 (91)	440 (91)
Laurén-Klassifikation, n (%)		
intestinaler Typ	171 (36)	176 (37)
diffuser Typ	137 (29)	141 (29)
gemischter Typ	37 (8)	30 (6)
unbekannt	128 (27)	135 (28)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung, n (%)		
< 6 Monate	399 (84)	406 (84)
6 Monate bis < 1 Jahr	9 (2)	21 (4)
≥ 1 Jahr	65 (14)	55 (11)
Peritonealmetastasen, n (%)		
ja	101 (21)	96 (20)
nein	358 (76)	371 (77)
nicht berichtet	14 (3)	15 (3)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N ^a = 473	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N ^a = 482
Lebermetastasen, n (%)		
ja	191 (40)	217 (45)
nein	268 (57)	250 (52)
nicht berichtet	14 (3)	15 (3)
HER2-Status bei Aufnahme in die Studie, n (%)		
negativ	272 (58)	271 (56)
positiv	3 (< 1)	4 (< 1)
unbekannt	2 (< 1)	3 (< 1)
nicht berichtet	196 (41)	204 (42)
HER2-Status / Amplifikation ^b , n (%)		
negativ	353 (75 ^c)	366 (76 ^c)
positiv	18 (4 ^c)	14 (3 ^c)
unbekannt	1 (< 1 ^c)	0 (0)
nicht berichtet	101 (21 ^c)	102 (21 ^c)
Therapieabbruch (3. Datenschnitt), n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d
Studienabbruch (3. Datenschnitt), n (%)	k. A. ^e	k. A. ^e
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Nach Angaben des pU wurde der HER2-Amplifikations-Status nachträglich mittels Next-Generations-Sequenzierung analysiert. Eine Anzahl von ≥ 4 Kopien des HER2-Gens werden vom pU in der Analyse als HER2-amplifiziert betrachtet.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Aus den Angaben des pU geht hervor, dass 413 von 468 (88 %) und 453 von 465 (97 %) der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation im Interventions- bzw. Vergleichsarm „nicht mehr unter Studienmedikation“ sind (abzüglich derer, die laut pU die „Behandlung gemäß Protokoll abgeschlossen“ haben). Es wird davon ausgegangen, dass es sich um Patientinnen und Patienten handelt, bei denen alle Wirkstoffe der Studienmedikation abgesetzt wurden. Häufige Gründe waren (Interventions- vs. Vergleichsarm): Progression der Erkrankung (65 % vs. 70 %), Toxizität der Studienmedikation (9 % vs. 7 %) und UEs ohne Zusammenhang zur Medikation (7 % vs. 5 %).</p> <p>e. Auf Basis der Angaben des pU in den Stellungnahmen zu der Anzahl an Patientinnen und Patienten im Überlebens-Follow-up ergibt sich, dass 365 (78 %) Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 412 (89 %) Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms bereits aus der Studie ausgeschieden sind (eigene Berechnung, Angaben beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Dosis der Studienmedikation), darin enthalten sind jedoch auch Verstorbene. Angaben zum Studienabbruch ohne Berücksichtigung von Verstorbenen liegen nicht vor.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der PD-L1-positiv-Population sind zwischen den beiden Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 61 Jahre alt. In beiden Behandlungsarmen waren etwa 30 % Frauen und 70 % Männer. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom lag bei ca. 70 %, der Anteil derer mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs bei 18 % und der Anteil derer mit Ösophaguskarzinom bei ca. 12 %. Mit 96 % wiesen fast alle Patientinnen und Patienten Metastasen auf. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen war mit 40 % im Interventionsarm niedriger als mit 45 % im Vergleichsarm. Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung betrug für den Großteil der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen weniger als 6 Monate.

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Abbruch 1 Wirkstoffkomponente liegen nicht vor. Aus den vorhandenen Angaben wird abgeleitet, dass ca. 88 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 97 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm alle Therapiekomponenten zum 3. Datenschnitt abgebrochen haben.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 2 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der PD-L1-positiv-Population und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 468	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 465
CheckMate 649 (3. Datenschnitt)		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	7,11 [0,1; 44,3]	4,60 [0,1; 42,9]
Mittelwert (SD)	10,06 (8,57)	6,67 (6,96)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [Min; Max]	14,18 [0,6; 49,5]	10,78 [0,1; 45,5]
Mittelwert (SD)	17,17 (12,00)	13,35 (10,26)
Morbidität (Gesundheitszustand – EQ-5D VAS)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Ga)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.		
FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin		

Die mediane Behandlungsdauer für Patientinnen und Patienten der PD-L1-positiv-Population lag im Interventionsarm mit 7,1 Monaten deutlich über der medianen Behandlungsdauer im Vergleichsarm mit 4,6 Monaten. Angaben zur Beobachtungsdauer liegen wie in der Dossierbewertung A21-146 bereits angemerkt nur für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen weiterhin keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Während der Endpunkt zur Morbidität bis zum Tod beobachtet werden sollte, war die Beobachtungsdauer für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität an das Behandlungsende gekoppelt. Bei der Auswertung von Endpunkten zu Nebenwirkungen wurden Ereignisse bis 100 Tage nach Behandlungsende berücksichtigt. Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen zu der Zeit bis Behandlungsende bzw. bis 100 Tage nach Behandlungsende treffen. Basierend auf den Angaben zur Behandlungsdauer (7,1 vs. 4,6 Monate) plus 100 Tage ergäbe sich für die Endpunkte zu Nebenwirkungen eine mediane Beobachtungsdauer von 10,4 Monaten im Interventionsarm bzw. 7,9 Monaten im Vergleichsarm. Somit sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zum Gesamtüberleben verkürzt. Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen für diese Endpunkte.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 3 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten der PD-L1-positiv-Population nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 3: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 473	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 482
	CheckMate 649 (3. Datenschnitt)	
Gesamt	195 (41,2)	206 (42,7)
Radiotherapie	26 (5,5)	28 (5,8)
chirurgischer Eingriff	12 (2,5)	7 (1,5)
systemische Therapie	174 (36,8)	197 (40,9)
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 (0)	4 (0,8)
Atezolizumab	0 (0)	4 (0,8)
andere Immuntherapie	1 (0,2)	2 (0,4)
experimenteller immunmodulierender Wirkstoff	1 (0,2)	0 (0)
experimentelle Immuntherapie Tumornekrosefaktor	0 (0)	1 (0,2)
Tumornekrosefaktor	0 (0)	1 (0,2)
zielgerichtete Therapie	69 (14,6)	74 (15,4)
Aflibercept	1 (0,2)	0 (0)
Apatinib	10 (2,1)	17 (3,5)
Bevacizumab	0 (0)	2 (0,4)
Cabozantinib	0 (0)	1 (0,2)
Crenolanib	1 (0,2)	0 (0)
Crizotinib	0 (0)	1 (0,2)
Endostar	0 (0)	1 (0,2)
Erdafitinib	1 (0,2)	0 (0)
Ibrutinib	1 (0,2)	1 (0,2)
Olaparib	1 (0,2)	0
Ramucirumab	53 (11,2)	50 (10,4)
Regorafenib	0 (0)	1 (0,2)
Selumetinib	0 (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)

Tabelle 3: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)
	N = 473	N = 482
andere systemische Krebstherapie – Chemotherapie	169 (35,7)	187 (38,8)
Antineoplastikum	3 (0,6)	0 (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 (0)	1 (0,2)
Epirubicin	0 (0)	2 (0,4)
Etoposid	1 (0,2)	1 (0,2)
Floxuridin	0 (0)	1 (0,2)
Fluoropyrimidin	0 (0)	1 (0,2)
Fluorouracil	49 (10,4)	70 (14,5)
S-1	9 (1,9)	15 (3,1)
pflanzliche Anti-Krebs-Mittel	0 (0)	1 (0,2)
Irinotecan	58 (12,3)	76 (15,8)
Methotrexat	1 (0,2)	0 (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 (0)	1 (0,2)
Tipiracil/Trifluridin	1 (0,2)	2 (0,4)
Tipiracil	0 (0)	1 (0,2)
nicht zugewiesen	40 (8,5)	60 (12,4)

FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie;
N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death-Protein 1;
PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; XELOX: Capecitabin +
Oxaliplatin

Nach Abbruch der Studienmedikation haben 42 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen eine Folgetherapie erhalten. In beiden Behandlungsarmen war dies mehrheitlich eine systemische Therapie – zum Großteil erhielten die Patientinnen und Patienten andere Chemotherapeutika.

Einschränkungen hinsichtlich der Folgetherapien gehen nicht aus den Studienunterlagen hervor. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 4 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CheckMate 649	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CheckMate 649 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie CheckMate 649 gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studie u. a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt worden sei und ca. 69 % weißer Abstammung seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga)

- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs), operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events (CTCAE)-Grad ≥ 3
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 Q) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Ga)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^b	Immunvermittelte schwere UEs ^{a,b}	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	Erkrankungen des Immunsystems (SOC, UEs)	Amylase erhöht (PT, schwere UEs ^a)	Periphere Neuropathie (PT, schwere UEs ^a)
CheckMate 649	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 . b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“). c. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe den nachfolgenden Abschnitt CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FOLFOX: 5 Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin												

Anmerkungen zu Endpunkten

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen Auswertungen vor, die der pU als dauerhafte Verschlechterung bezeichnet. Der Gesundheitszustand sollte zwar bis zum Tod erhoben werden. Auf Basis der Angaben zu den Rückläufen wird aber sichtbar, dass die entsprechenden Anteile nach Behandlungsende mit der Studienmedikation in beiden Armen jedoch deutlich geringer werden. Weil die Angaben zu den Rückläufen lediglich getrennt für den Zeitraum unter Behandlung und den Zeitraum nach Behandlung vorliegen, ist eine Bewertung, ob die Auswertung der „dauerhaften Verschlechterung“ adäquat ist, nicht möglich. Angaben zur tatsächlichen (z. B. medianen) Nachbeobachtungsdauer macht der pU nach wie vor nicht. Daher wird das Ergebnis zur „dauerhaften Verschlechterung“ in der vorliegenden Situation nicht herangezogen.

Der pU legt zusätzlich als Sensitivitätsanalyse eine Auswertung der Veränderung seit Studienbeginn über ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) vor. Da hierbei die Erhebungen, die nach Behandlungsende erfolgten, nicht berücksichtigt wurden, wird das resultierende Ergebnis ebenfalls nicht herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fact-Ga)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie über den FACT-Ga erhoben. Da der FACT-Ga für den Großteil der Patientinnen und Patienten der PD-L1-positiv-Population validiert ist, kann dieser für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

In der Dossierbewertung A21-146 wurde angemerkt, dass die vom pU vorgelegten Auswertungen zur dauerhaften Verschlechterung in der vorliegenden Situation ohne weitere Informationen nicht interpretierbar seien und dass Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten erstmaligen Verschlechterung notwendig wären (zu Details siehe A21-146 [1]). In der Nachreichung zur schriftlichen Stellungnahme [3] hat der pU Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung vorgelegt. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population

Studie	Studienhöhe	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Ga)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^b	Immunvermittelte schwere UEs ^{a, b}	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	Erkrankungen des Immunsystems (SOC, UEs)	Amylase erhöht (PT, schwere UEs ^a)	Periphere Neuropathie (PT, schwere UEs ^a)	
CheckMate 649	N	N	– ^c	H ^d	H ^e	H ^e	H ^f	H ^e	H ^e	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^e	H ^e	
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).</p> <p>c. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1</p> <p>d. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Personen (> 10 %), im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen sowie fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>f. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch bzw. subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FOLFOX: 5 Fluorouracil + Folsäure + Oxaliplatin; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p>														

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als hoch bewertet. Zum einen blieb ein hoher Anteil (FACT-Ga: 18 % vs. 27 %) von Patientinnen und Patienten in der Auswertung unberücksichtigt. Bei den Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung gingen, lag zudem ein sinkender und zwischen den Behandlungsarmen differierender Rücklauf von Fragebogen vor. Die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung stellt einen weiteren Grund für das hohe Verzerrungspotenzial dar.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird jeweils als hoch bewertet. Bei allen Endpunkten der Kategorie mit Ausnahme des Abbruchs wegen UEs liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und

Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Zusätzlich ist bei nicht schwerwiegenden und nicht schweren spezifischen UEs die fehlende Verblindung ein weiterer Grund für das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ist allein wegen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch hoch.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials, da keine verwertbaren Auswertungen vorliegen.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in Abschnitt 2.2 beschriebenen Unsicherheit hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen reduziert. Auf Basis der Studie CheckMate 649 können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.3.3 Ergebnisse

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) mit Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) bei Patientinnen und Patienten der PD-L1-positiv-Population zusammen. Die Daten wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt. Eine Auflistung der aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und immunvermittelter SUEs ist zur Information ergänzend in Anhang B dargestellt. Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang C dargestellt. Der pU legt keine Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Ga), immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs sowie zu weiteren spezifischen UEs vor.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CheckMate 649 (3. Datenschnitt)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	473	14,39 [13,08; 16,23] 363 (76,7)	482	11,10 [10,02; 12,09] 416 (86,3)	0,70 [0,61; 0,81]; < 0,001
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^b				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-Ga ^c	387	n. e. 56 (14,5)	354	n. e. [21,03; n. b.] 69 (19,5)	0,59 [0,41; 0,84]; 0,006
PWB ^c	393	9,79 [7,06; n. b.] 160 (40,7)	359	7,39 [5,55; 17,77] 144 (40,1)	0,81 [0,64; 1,02]
SWB ^c	393	15,57 [10,91; 38,47] 137 (34,9)	359	11,07 [7,23; 16,66] 116 (32,3)	0,79 [0,61; 1,03]
EWB ^c	389	n. e. [16,43; n. b.] 115 (29,6)	358	15,54 [9,72; n. b.] 100 (27,9)	0,77 [0,58; 1,02]
FWB ^c	389	22,24 [11,56; n. b.] 134 (34,4)	358	15,54 [10,28; n. b.] 116 (32,4)	0,89 [0,69; 1,16]
GaCS ^c	keine Daten vorhanden ^d				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^e	468	0,13 [0,10; 0,20] 466 (99,6)	465	0,16 [0,13; 0,20] 453 (97,4)	–
SUEs ^e	468	8,74 [7,10; 12,29] 255 (54,5)	465	11,04 [9,20; 19,09] 206 (44,3)	1,17 [0,97; 1,41]; 0,107
schwere UEs ^{e, f}	468	2,79 [2,43; 3,19] 373 (79,7)	465	3,25 [2,76; 3,71] 327 (70,3)	1,10 [0,95; 1,28]; 0,194
Abbruch wegen UEs ^{e, g}	468	7,75 [6,74; 10,51] 234 (50,0)	465	15,18 [9,49; n. b.] 157 (33,8)	1,39 [1,13; 1,71]; 0,002

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
immunvermittelte UEs ^h (ergänzend dargestellt)	468	1,48 [1,38; 1,74] 376 (80,3)	465	2,89 [2,10; 4,01] 285 (61,3)	–
immunvermittelte SUEs ^h	468	n. e. 63 (13,5)	465	n. e. 24 (5,2)	2,59 [1,60; 4,18]; < 0,001
immunvermittelte schwere UEs ^{f, h}	468	n. e. [31,15; n. b.] 114 (24,4)	465	n. e. 58 (12,5)	1,81 [1,31; 2,51]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	468	12,58 [9,66; n. b.] 202 (43,2)	465	n. e. 119 (25,6)	1,67 [1,33; 2,10]; < 0,001
Erkrankungen des Immunsystems (SOC, UEs)	468	n. e. 53 (11,3)	465	n. e. 20 (4,3)	2,50 [1,49; 4,18]; < 0,001
Amylase erhöht (PT, schwere UEs ^f)	468	n. e. 14 (3,0)	465	n. e. 1 (0,2)	13,01 [1,70; 99,64]; 0,001
Periphere Neuropathie (PT, schwere UEs ^f)	468	n. e. 28 (6,0)	465	n. e. 10 (2,2)	2,40 [1,16; 4,94]; 0,015
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-rank Test; jeweils 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 Chemotherapie regime (XELOX vs. FOLFOX) laut IRT</p> <p>b. zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung unter Behandlung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite FACT-Ga: 0 bis 184, PWB: 0 bis 28, SWB: 0 bis 28, EWB: 0 bis 24, FWB: 0 bis 28, GaCS: 0 bis 76).</p> <p>d. Der pU legt für diese Subskala keine Auswertungen über den Zeitraum vor, über den der Gesamtscore berechnet wurde.</p> <p>e. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</p> <p>f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>g. Abbruch mindestens eines Wirkstoffs</p> <p>h. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).</p>					

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)		Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX)
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EWB: emotionales Wohlbefinden; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FOLFOX: 5 Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; FWB: funktionales Wohlbefinden; GaCS: Gastric Cancer Subscale; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PWB: körperliches Wohlbefinden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SWB: soziales Wohlbefinden; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe dazu auch Abschnitt 2.3.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) im Vergleich zu Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Gesundheitszustand erhoben mit der VAS des EQ-5D

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den FACT-Ga

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Ga) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) im Vergleich zu Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) im Vergleich zu Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Erkrankungen des Immunsystems (UEs), Amylase erhöht (schwere UEs), Periphere Neuropathie (schwere UEs)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Erkrankungen des Immunsystems (UEs), Amylase erhöht (schwere UEs) sowie Periphere Neuropathie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) im Vergleich zu Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX). Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsstatus (lokal rezidiert, fortgeschritten / metastasiert)
- Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose (Magen / gastroösophagealer Übergang / Ösophagus)

Die genannten Subgruppenmerkmale waren alle prädefiniert. Der pU legt die entsprechenden Subgruppenanalysen für die PD-L1-positiv-Population zum 3. Datenschnitt für alle relevanten Endpunkte bis auf die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen. Da der pU kein Ergebnis für die Interaktionstestung angegeben hat, wenn in weniger als 2 Subgruppen mindestens 10 Patientinnen und Patienten ein Ereignis hatten, wurde in diesen Fällen eine eigene Berechnung durchgeführt.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ($p\text{-Wert} < 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (Tabelle 8).

Bestimmung der Endpunktkategorie für Endpunkte

Abbruch wegen UEs

Es liegen für die PD-L1-positiv-Population Angaben zu den Schweregraden der UEs vor, aufgrund derer ein Abbruch erfolgte (inklusive Progressionsereignisse). Hier zeigt sich, dass es sich in der Mehrheit um schwere UEs handelt. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + FOLFOX oder XELOX vs. FOLFOX oder XELOX Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	14,39 vs. 11,10 Monate 0,70 [0,61; 0,81]; < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-Ga	n. e. vs. n. e. 0,59 [0,41; 0,84]; 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Nebenwirkungen		
SUEs	8,74 vs. 11,04 Monate 1,17 [0,97; 1,41]; 0,107	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	2,79 vs. 3,25 Monate 1,10 [0,95; 1,28]; 0,194	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	7,75 vs. 15,18 Monate 1,39 [1,13; 1,71]; 0,002 0,72 [0,59; 0,89] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. 2,59 [1,60; 4,18]; < 0,001 0,39 [0,24; 0,63] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. 1,81 [1,31; 2,51]; < 0,001 0,55 [0,40; 0,76] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	12,58 Monate vs. n. e. 1,67 [1,33; 2,10]; < 0,001 0,60 [0,48; 0,75] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + FOLFOX oder XELOX vs. FOLFOX oder XELOX Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen des Immunsystems (SOC, UEs)	n. e. vs. n. e. 2,50 [1,49; 4,18]; < 0,001 0,40 [0,24; 0,67] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Amylase erhöht (PT, schwere UEs)	n. e. vs. n. e. 13,01 [1,70; 99,64]; 0,001 0,08 [0,01; 0,59] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko < 5% höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Periphere Neuropathie (PT, schwere UEs)	n. e. vs. n. e. 2,40 [1,16; 4,94]; 0,015 0,42 [0,20; 0,86] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; UE: unerwünschtes Ereignis; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p>		

2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 9 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) im Vergleich zu Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ FACT-Ga: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs, immunvermittelte schwere UEs, Amylase erhöht (schwere UEs), Periphere Neuropathie (schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ immunvermittelte SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Erkrankungen des Immunsystems (UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich
FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin;	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Positive Effekte ergeben sich für das Gesamtüberleben und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Ausmaß erheblich bzw. beträchtlich.

Aufseiten der Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich negative Effekte. Für schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigen sich Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von beträchtlichem bis hin zu erheblichem Ausmaß. Für nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigen sich Anhaltspunkte für einen beträchtlich höheren Schaden.

Die beobachteten Effekte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich 100 Tage bei Nebenwirkungen).

Die negativen Effekte stellen den Vorteil beim Gesamtüberleben und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 (CPS \geq 5) exprimieren ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie als Erstlinienbehandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie aus der Dossierbewertung A21-146 für beide Fragestellungen:

Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-146 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 10: Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 5); Erstlinientherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^{d, e, f}
2	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren, HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder HER2-negativen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 5); Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil \pm Folinsäure oder ▪ Cisplatin in Kombination mit Capecitabin oder ▪ Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil \pm Folinsäure^g oder ▪ Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin oder ▪ 5-Fluorouracil \pm Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel^h (nur für Patientinnen und Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten) 	

Tabelle 10: Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. In Leitlinien werden verschiedene Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Kombinationschemotherapien genannt: 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). Jedoch weisen nur die Wirkstoffe 5-Fluorouracil sowie Cisplatin eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erachtet der G-BA die oben genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren.</p> <p>d. Für das vorliegende Addendum wird die gesamte Studienpopulation mit PD-L1 exprimierenden Tumoren mit CPS ≥ 5 der Studie CheckMate 649 betrachtet. Diese umfasst alle Patientinnen und Patienten der in der Dossierbewertung betrachteten Fragestellung 1 und Fragestellung 2 (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.1).</p> <p>e. für diejenigen Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1, für die FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) bzw. XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt</p> <p>f. In die Studie CheckMate 649 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>g. Die Kombination infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FLO und FOLFOX) ist nach Angaben des G-BA von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>h. Die Kombination infusionales 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Docetaxel (FLOT) ist nach Angaben des G-BA von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-146_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1303: Nivolumab / OPDIVO im Anwendungsgebiet Q der 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; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/760/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Ergänzende Nachreichung zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1303: Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/760/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"]. 2022.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/760/#dossier>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Nivolumab (D-762); stenografisches Wortprotokoll [online]. 2022 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-760/2022-04-12_Wortprotokoll_Nivolumab-D-762.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 0,4 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm auftraten.

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 468	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 465
CheckMate 649 (3. Datenschnitt)		
Gesamtrate UEs^c	466 (99,6)	456 (98,1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	385 (82,3)	352 (75,7)
NAUSEA	227 (48,5)	209 (44,9)
DIARRHOEA	185 (39,5)	169 (36,3)
VOMITING	152 (32,5)	139 (29,9)
CONSTIPATION	114 (24,4)	97 (20,9)
ABDOMINAL PAIN	99 (21,2)	81 (17,4)
DYSPHAGIA	41 (8,8)	36 (7,7)
STOMATITIS	39 (8,3)	35 (7,5)
ABDOMINAL PAIN UPPER	36 (7,7)	44 (9,5)
ABDOMINAL DISTENSION	26 (5,6)	24 (5,2)
DYSPEPSIA	21 (4,5)	17 (3,7)
ASCITES	20 (4,3)	22 (4,7)
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	18 (3,8)	14 (3,0)
DRY MOUTH	17 (3,6)	6 (1,3)
FLATULENCE	13 (2,8)	10 (2,2)
UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	13 (2,8)	11 (2,4)
COLITIS	10 (2,1)	0 (0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	319 (68,2)	283 (60,9)
FATIGUE	167 (35,7)	136 (29,2)
PYREXIA	104 (22,2)	63 (13,5)
ASTHENIA	75 (16,0)	72 (15,5)
OEDEMA PERIPHERAL	50 (10,7)	34 (7,3)
MUCOSAL INFLAMMATION	46 (9,8)	33 (7,1)
MALAISE	22 (4,7)	23 (4,9)
NON-CARDIAC CHEST PAIN	17 (3,6)	9 (1,9)
PAIN	14 (3,0)	15 (3,2)
CHILLS	10 (2,1)	6 (1,3)
INFLUENZA LIKE ILLNESS	6 (1,3)	10 (2,2)

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 468	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 465
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	314 (67,1)	276 (59,4)
NEUROPATHY PERIPHERAL	149 (31,8)	125 (26,9)
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	83 (17,7)	58 (12,5)
HEADACHE	51 (10,9)	27 (5,8)
PARAESTHESIA	42 (9,0)	39 (8,4)
DIZZINESS	30 (6,4)	29 (6,2)
DYSGEUSIA	29 (6,2)	22 (4,7)
HYPOAESTHESIA	27 (5,8)	22 (4,7)
NEUROTOXICITY	14 (3,0)	20 (4,3)
SYNCOPE	10 (2,1)	7 (1,5)
DYSAESTHESIA	5 (1,1)	15 (3,2)
INVESTIGATIONS	312 (66,7)	246 (52,9)
PLATELET COUNT DECREASED	108 (23,1)	72 (15,5)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	107 (22,9)	84 (18,1)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	104 (22,2)	63 (13,5)
WEIGHT DECREASED	89 (19,0)	79 (17,0)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	76 (16,2)	51 (11,0)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	73 (15,6)	43 (9,2)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	61 (13,0)	37 (8,0)
LIPASE INCREASED	57 (12,2)	40 (8,6)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	55 (11,8)	40 (8,6)
AMYLASE INCREASED	53 (11,3)	24 (5,2)
BLOOD CREATININE INCREASED	29 (6,2)	12 (2,6)
GAMMA- GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	18 (3,8)	21 (4,5)
HAEMOGLOBIN DECREASED	17 (3,6)	22 (4,7)
WEIGHT INCREASED	17 (3,6)	16 (3,4)
BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED	16 (3,4)	13 (2,8)
BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE INCREASED	15 (3,2)	1 (0,2)
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	14 (3,0)	3 (0,6)
TRANSAMINASES INCREASED	9 (1,9)	12 (2,6)

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 468	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 465
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	305 (65,2)	261 (56,1)
ANAEMIA	188 (40,2)	170 (36,6)
NEUTROPENIA	140 (29,9)	121 (26,0)
THROMBOCYTOPENIA	111 (23,7)	101 (21,7)
LEUKOPENIA	47 (10,0)	48 (10,3)
FEBRILE NEUTROPENIA	13 (2,8)	7 (1,5)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	262 (56,0)	222 (47,7)
DECREASED APPETITE	144 (30,8)	118 (25,4)
HYPOALBUMINAEMIA	63 (13,5)	44 (9,5)
HYPOKALAEMIA	59 (12,6)	42 (9,0)
HYPERGLYCAEMIA	51 (10,9)	34 (7,3)
HYPONATRAEMIA	49 (10,5)	36 (7,7)
HYPOCALCAEMIA	31 (6,6)	26 (5,6)
HYPOGLYCAEMIA	15 (3,2)	3 (0,6)
HYPOPROTEINAEMIA	14 (3,0)	6 (1,3)
DEHYDRATION	13 (2,8)	20 (4,3)
HYPOMAGNESAEMIA	13 (2,8)	9 (1,9)
HYPERKALAEMIA	12 (2,6)	6 (1,3)
HYPOCHLORAEMIA	10 (2,1)	5 (1,1)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	202 (43,2)	119 (25,6)
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	78 (16,7)	53 (11,4)
RASH	52 (11,1)	14 (3,0)
PRURITUS	49 (10,5)	6 (1,3)
DRY SKIN	22 (4,7)	15 (3,2)
ALOPECIA	18 (3,8)	21 (4,5)
RASH MACULO-PAPULAR	18 (3,8)	3 (0,6)
SKIN HYPERPIGMENTATION	13 (2,8)	6 (1,3)
ERYTHEMA	12 (2,6)	5 (1,1)

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 468	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 465
INFECTIONS AND INFESTATIONS	189 (40,4)	135 (29,0)
PNEUMONIA	35 (7,5)	28 (6,0)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	26 (5,6)	15 (3,2)
NASOPHARYNGITIS	23 (4,9)	15 (3,2)
URINARY TRACT INFECTION	22 (4,7)	8 (1,7)
BRONCHITIS	13 (2,8)	6 (1,3)
RHINITIS	10 (2,1)	3 (0,6)
SEPSIS	10 (2,1)	6 (1,3)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	156 (33,3)	130 (28,0)
COUGH	56 (12,0)	38 (8,2)
DYSPNOEA	38 (8,1)	31 (6,7)
EPISTAXIS	24 (5,1)	30 (6,5)
PNEUMONITIS	22 (4,7)	2 (0,4)
HICCUPS	17 (3,6)	14 (3,0)
PULMONARY EMBOLISM	14 (3,0)	15 (3,2)
OROPHARYNGEAL PAIN	13 (2,8)	7 (1,5)
RHINORRHOEA	11 (2,4)	4 (0,9)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	153 (32,7)	158 (34,0)
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	137 (29,3)	150 (32,3)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	139 (29,7)	99 (21,3)
BACK PAIN	50 (10,7)	37 (8,0)
ARTHRALGIA	41 (8,8)	27 (5,8)
PAIN IN EXTREMITY	20 (4,3)	12 (2,6)
MYALGIA	13 (2,8)	8 (1,7)
MUSCULAR WEAKNESS	12 (2,6)	10 (2,2)
BONE PAIN	10 (2,1)	3 (0,6)
VASCULAR DISORDERS	95 (20,3)	53 (11,4)
HYPERTENSION	30 (6,4)	20 (4,3)
DEEP VEIN THROMBOSIS	17 (3,6)	8 (1,7)
HYPOTENSION	15 (3,2)	9 (1,9)
EMBOLISM	10 (2,1)	2 (0,4)

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 468	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 465
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	84 (17,9)	57 (12,3)
INFUSION RELATED REACTION	41 (8,8)	16 (3,4)
FALL	11 (2,4)	15 (3,2)
ENDOCRINE DISORDERS	77 (16,5)	10 (2,2)
HYPOTHYROIDISM	53 (11,3)	8 (1,7)
HYPERTHYROIDISM	22 (4,7)	2 (0,4)
PSYCHIATRIC DISORDERS	66 (14,1)	59 (12,7)
INSOMNIA	32 (6,8)	41 (8,8)
ANXIETY	18 (3,8)	9 (1,9)
RENAL AND URINARY DISORDERS	58 (12,4)	32 (6,9)
ACUTE KIDNEY INJURY	11 (2,4)	4 (0,9)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	53 (11,3)	20 (4,3)
HYPERSENSITIVITY	29 (6,2)	7 (1,5)
DRUG HYPERSENSITIVITY	15 (3,2)	5 (1,1)
HEPATOBIILIARY DISORDERS	51 (10,9)	43 (9,2)
HYPERBILIRUBINAEMIA	10 (2,1)	10 (2,2)
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	5 (1,1)	13 (2,8)
CARDIAC DISORDERS	37 (7,9)	31 (6,7)
EYE DISORDERS	34 (7,3)	28 (6,0)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	26 (5,6)	14 (3,0)
VERTIGO	11 (2,4)	2 (0,4)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	18 (3,8)	9 (1,9)
PRODUCT ISSUES	14 (3,0)	7 (1,5)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen zu den Stellungnahmen übernommen c. UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p>		

Tabelle 12: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 468	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 465
CheckMate 649 (3. Datenschnitt)		
Gesamtrate SUEs^c	313 (66,9)	281 (60,4)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	146 (31,2)	156 (33,5)
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	137 (29,3)	150 (32,3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	91 (19,4)	88 (18,9)
VOMITING	19 (4,1)	13 (2,8)
DIARRHOEA	12 (2,6)	8 (1,7)
DYSPHAGIA	5 (1,1)	14 (3,0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	60 (12,8)	36 (7,7)
PNEUMONIA	20 (4,3)	12 (2,6)
SEPSIS	10 (2,1)	6 (1,3)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	34 (7,3)	24 (5,2)
ANAEMIA	17 (3,6)	13 (2,8)
FEBRILE NEUTROPENIA	11 (2,4)	6 (1,3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	32 (6,8)	32 (6,9)
PYREXIA	12 (2,6)	7 (1,5)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	29 (6,2)	25 (5,4)
PNEUMONITIS	12 (2,6)	1 (0,2)
PULMONARY EMBOLISM	7 (1,5)	12 (2,6)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	23 (4,9)	19 (4,1)
HEPATOBIILIARY DISORDERS	22 (4,7)	9 (1,9)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	18 (3,8)	14 (3,0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	16 (3,4)	12 (2,6)
CARDIAC DISORDERS	15 (3,2)	11 (2,4)
VASCULAR DISORDERS	14 (3,0)	8 (1,7)
INVESTIGATIONS	10 (2,1)	8 (1,7)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen zu den Stellungnahmen übernommen c. UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.</p> <p>FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folsäure + Oxaliplatin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p>		

Tabelle 13: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 468	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 465
CheckMate 649 (3. Datenschnitt)		
Gesamtrate schwere UEs^c (CTCAE-Grad ≥ 3)	398 (85,0)	367 (78,9)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	149 (31,8)	117 (25,2)
NEUTROPENIA	81 (17,3)	63 (13,5)
ANAEMIA	57 (12,2)	50 (10,8)
THROMBOCYTOPENIA	14 (3,0)	10 (2,2)
FEBRILE NEUTROPENIA	12 (2,6)	6 (1,3)
LEUKOPENIA	5 (1,1)	11 (2,4)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	144 (30,8)	153 (32,9)
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	136 (29,1)	147 (31,6)
INVESTIGATIONS	134 (28,6)	109 (23,4)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	59 (12,6)	49 (10,5)
LIPASE INCREASED	25 (5,3)	17 (3,7)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	19 (4,1)	11 (2,4)
PLATELET COUNT DECREASED	17 (3,6)	17 (3,7)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	16 (3,4)	6 (1,3)
AMYLASE INCREASED	14 (3,0)	1 (0,2)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	11 (2,4)	10 (2,2)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	102 (21,8)	114 (24,5)
DIARRHOEA	20 (4,3)	15 (3,2)
VOMITING	19 (4,1)	17 (3,7)
ASCITES	10 (2,1)	9 (1,9)
ABDOMINAL PAIN	9 (1,9)	12 (2,6)
NAUSEA	9 (1,9)	13 (2,8)
DYSPHAGIA	8 (1,7)	17 (3,7)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	72 (15,4)	54 (11,6)
DECREASED APPETITE	21 (4,5)	16 (3,4)
HYPONATRAEMIA	15 (3,2)	12 (2,6)
HYPOKALAEMIA	13 (2,8)	13 (2,8)
HYPERGLYCAEMIA	11 (2,4)	7 (1,5)

Tabelle 13: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 468	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 465
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	58 (12,4)	39 (8,4)
NEUROPATHY PERIPHERAL	28 (6,0)	10 (2,2)
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	10 (2,1)	10 (2,2)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	57 (12,2)	54 (11,6)
FATIGUE	27 (5,8)	16 (3,4)
ASTHENIA	11 (2,4)	11 (2,4)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	55 (11,8)	37 (8,0)
PNEUMONIA	16 (3,4)	10 (2,2)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	32 (6,8)	25 (5,4)
PULMONARY EMBOLISM	7 (1,5)	13 (2,8)
VASCULAR DISORDERS	27 (5,8)	16 (3,4)
HYPERTENSION	10 (2,1)	6 (1,3)
HEPATOBIILIARY DISORDERS	25 (5,3)	11 (2,4)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	24 (5,1)	7 (1,5)
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	10 (2,1)	5 (1,1)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	15 (3,2)	13 (2,8)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	14 (3,0)	11 (2,4)
CARDIAC DISORDERS	13 (2,8)	11 (2,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen zu den Stellungnahmen übernommen c. UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p>		

Tabelle 14: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 468	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 465
CheckMate 649 (3. Datenschnitt)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^c	252 (53,8)	170 (36,6)
Nervous system disorders	87 (18,6)	67 (14,4)
Neuropathy peripheral	43 (9,2)	25 (5,4)
Peripheral sensory neuropathy	20 (4,3)	21 (4,5)
Paraesthesia	6 (1,3)	4 (0,9)
Hypoesthesia	5 (1,1)	5 (1,1)
Neurotoxicity	3 (0,6)	2 (0,4)
Cerebrovascular accident	2 (0,4)	1 (0,2)
Headache	2 (0,4)	1 (0,2)
Polyneuropathy	1 (0,2)	2 (0,4)
Dysaesthesia	0 (0)	3 (0,6)
Investigations	37 (7,9)	25 (5,4)
Platelet count decreased	10 (2,1)	5 (1,1)
Neutrophil count decreased	9 (1,9)	10 (2,2)
Blood creatinine increased	5 (1,1)	1 (0,2)
Aspartate aminotransferase increased	4 (0,9)	2 (0,4)
Weight decreased	4 (0,9)	0 (0)
White blood cell count decreased	3 (0,6)	3 (0,6)
Alanine aminotransferase increased	2 (0,4)	3 (0,6)
Blood alkaline phosphatase increased	2 (0,4)	0 (0)
Blood bilirubin increased	2 (0,4)	5 (1,1)
Gastrointestinal disorders	36 (7,7)	18 (3,9)
Diarrhoea	12 (2,6)	4 (0,9)
Abdominal pain	3 (0,6)	1 (0,2)
Ascites	3 (0,6)	0 (0)
Colitis	3 (0,6)	0 (0)
Vomiting	3 (0,6)	3 (0,6)
Autoimmune colitis	2 (0,4)	0 (0)
Nausea	2 (0,4)	4 (0,9)
Dysphagia	1 (0,2)	4 (0,9)

Tabelle 14: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 468	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 465
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	27 (5,8)	19 (4,1)
Malignant neoplasm progression	22 (4,7)	19 (4,1)
Metastases to central nervous system	3 (0,6)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	19 (4,1)	12 (2,6)
Fatigue	5 (1,1)	2 (0,4)
Asthenia	2 (0,4)	2 (0,4)
Oedema peripheral	2 (0,4)	0 (0)
Pyrexia	2 (0,4)	2 (0,4)
Sudden death	2 (0,4)	0 (0)
Mucosal inflammation	0 (0)	2 (0,4)
Blood and lymphatic system disorders	18 (3,8)	16 (3,4)
Thrombocytopenia	9 (1,9)	9 (1,9)
Neutropenia	6 (1,3)	4 (0,9)
Anaemia	4 (0,9)	4 (0,9)
Leukopenia	0 (0)	3 (0,6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	18 (3,8)	5 (1,1)
Pneumonitis	13 (2,8)	0 (0)
Interstitial lung disease	2 (0,4)	1 (0,2)
Chronic obstructive pulmonary disease	0 (0)	2 (0,4)
Immune system disorders	15 (3,2)	10 (2,2)
Drug hypersensitivity	6 (1,3)	4 (0,9)
Hypersensitivity	5 (1,1)	2 (0,4)
Anaphylactic reaction	4 (0,9)	3 (0,6)
Infections and infestations	11 (2,4)	7 (1,5)
Pneumonia	4 (0,9)	1 (0,2)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (2,4)	4 (0,9)
Infusion related reaction	10 (2,1)	3 (0,6)
Hepatobiliary disorders	9 (1,9)	3 (0,6)
Immune-mediated hepatitis	2 (0,4)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (1,7)	2 (0,4)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	6 (1,3)	1 (0,2)

Tabelle 14: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 468	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 465
Cardiac disorders	7 (1,5)	4 (0,9)
Cardiac arrest	2 (0,4)	1 (0,2)
Metabolism and nutrition disorders	7 (1,5)	7 (1,5)
Decreased appetite	3 (0,6)	2 (0,4)
Renal and urinary disorders	5 (1,1)	3 (0,6)
Endocrine disorders	3 (0,6)	0 (0)
Hypothyroidism	2 (0,4)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (0,6)	1 (0,2)
Vascular disorders	2 (0,4)	2 (0,4)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 0,4$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen zu den Stellungnahmen übernommen c. UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.</p> <p>FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p>		

Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und immunvermittelter SUEs

Tabelle 15: Kategorien immunvermittelter UEs^a – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 468	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 465
Kategorie^b		
CheckMate 649 (3. Datenschnitt)		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	376 (80,3)	285 (61,3)
PATIENTS WITH ENDOCRINE AES	85 (18,2)	15 (3,2)
PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL AES	187 (40,0)	170 (36,6)
PATIENTS WITH HEPATIC AES	172 (36,8)	119 (25,6)
PATIENTS WITH PULMONARY AES	25 (5,3)	4 (0,9)
PATIENTS WITH RENAL AES	49 (10,5)	19 (4,1)
PATIENTS WITH SKIN AES	172 (36,8)	82 (17,6)
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	70 (15,0)	26 (5,6)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen zu den Stellungnahmen übernommen</p> <p>FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p>		

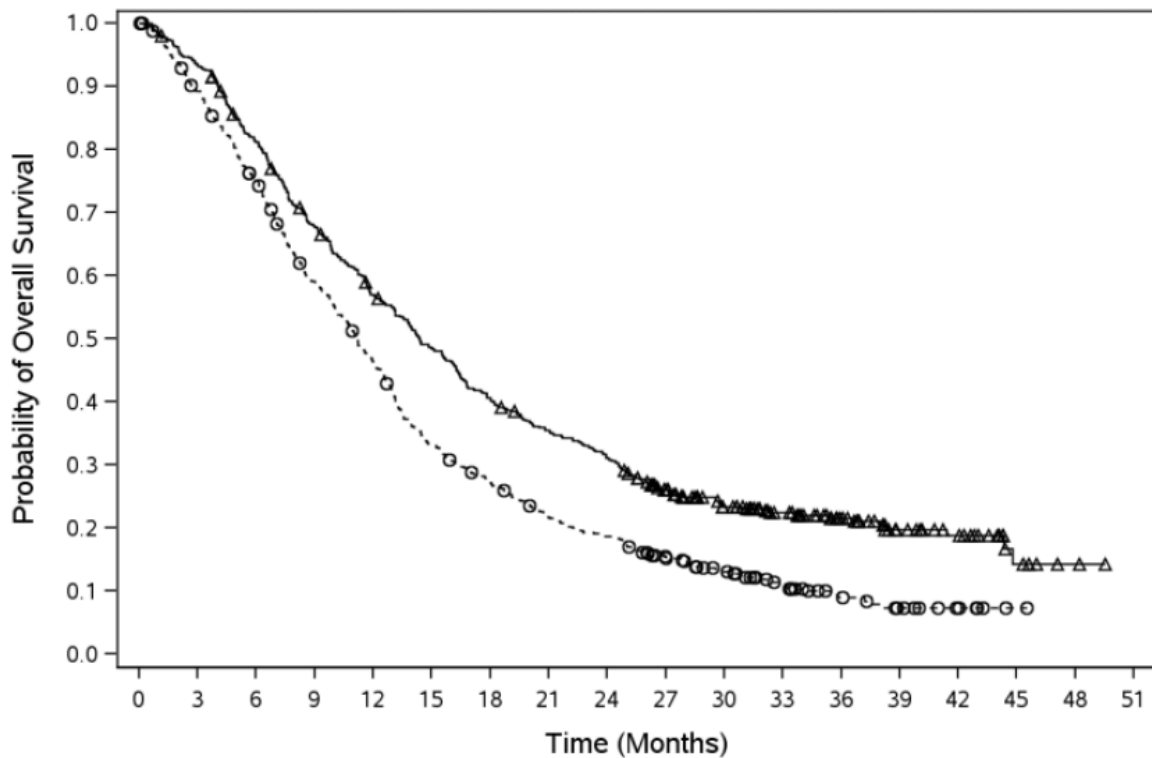
Tabelle 16: Kategorien immunvermittelter schwerer UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 468	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 465
Kategorie^b		
CheckMate 649 (3. Datenschnitt)		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	114 (24,4)	58 (12,5)
PATIENTS WITH ENDOCRINE AES	7 (1,5)	2 (0,4)
PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL AES	25 (5,3)	16 (3,4)
PATIENTS WITH HEPATIC AES	38 (8,1)	23 (4,9)
PATIENTS WITH PULMONARY AES	11 (2,4)	1 (0,2)
PATIENTS WITH RENAL AES	9 (1,9)	5 (1,1)
PATIENTS WITH SKIN AES	20 (4,3)	6 (1,3)
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	13 (2,8)	9 (1,9)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen zu den Stellungnahmen übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p>		

Tabelle 17: Kategorien immunvermittelter SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) vs. Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX), PD-L1-positiv-Population

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nivolumab + Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 468	Chemotherapie (FOLFOX oder XELOX) N = 465
Kategorie^b		
CheckMate 649 (3. Datenschnitt)		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	63 (13,5)	24 (5,2)
PATIENTS WITH ENDOCRINE AES	8 (1,7)	2 (0,4)
PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL AES	21 (4,5)	9 (1,9)
PATIENTS WITH HEPATIC AES	11 (2,4)	2 (0,4)
PATIENTS WITH PULMONARY AES	14 (3,0)	3 (0,6)
PATIENTS WITH RENAL AES	6 (1,3)	5 (1,1)
PATIENTS WITH SKIN AES	4 (0,9)	1 (0,2)
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	6 (1,3)	2 (0,4)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt „spezifische unerwünschte Ereignisse“ („select UE“).</p> <p>b. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen zu den Stellungnahmen übernommen</p> <p>FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin</p>		

Anhang C Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der PD-L1-positiv-Population der Studie CheckMate 649



Number of Subjects at Risk

Nivo + Chemo

473 440 380 315 263 223 187 161 141 107 81 61 43 26 19 6 2 0

Chemo

482 424 353 275 215 154 125 97 83 62 46 31 18 11 6 1 0 0

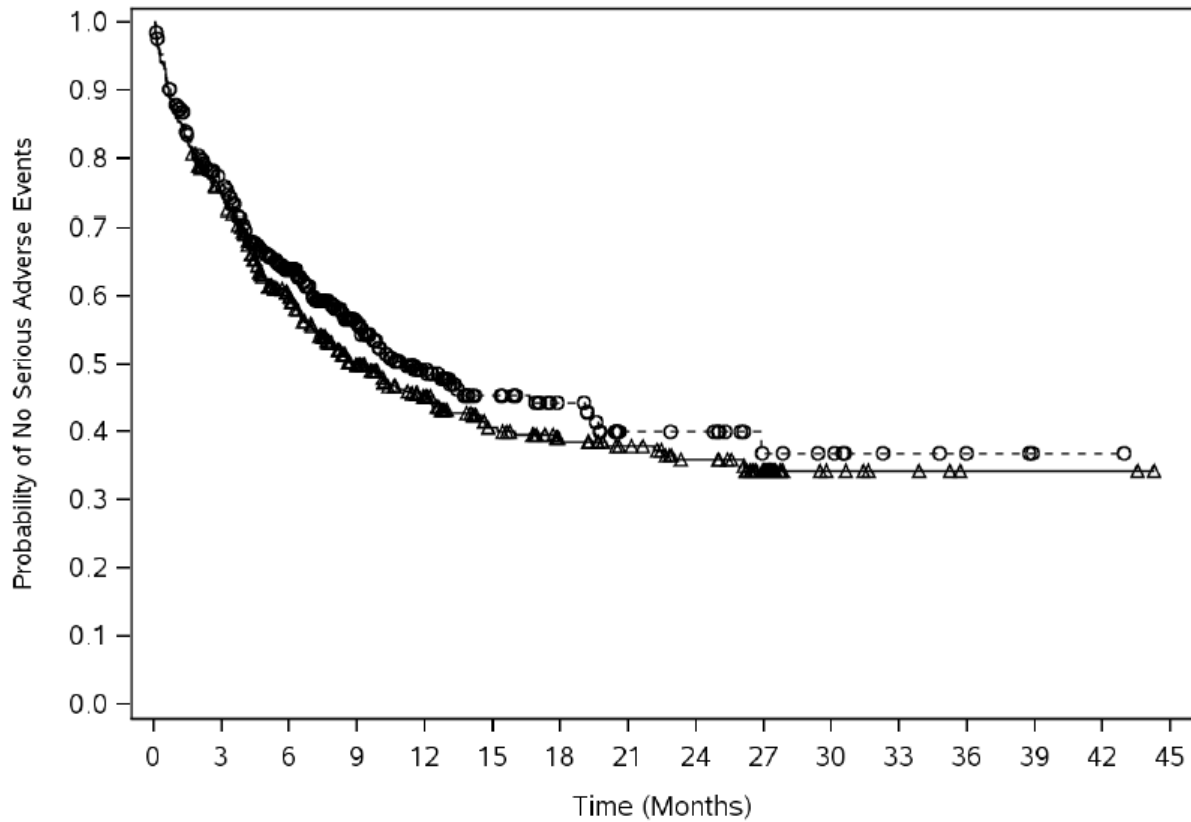
—▲— Nivo + Chemo (events: 363/473), median and 95% CI: 14.39 (13.08, 16.23)

--●-- Chemo (events: 416/482), median and 95% CI: 11.10 (10.02, 12.09)

Hazard Ratio (Nivo + Chemo vs. Chemo) and 95% CI: 0.699 (0.605, 0.806);

Stratified log-rank p-value: < 0.0001

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, 3. Datenschnitt (Studie CheckMate 649, PD-L1-positiv-Population)



Number of Subjects at Risk

Nivo + Chemo

468 343 237 162 121 87 71 60 49 32 8 5 2 2 2 0

Chemo

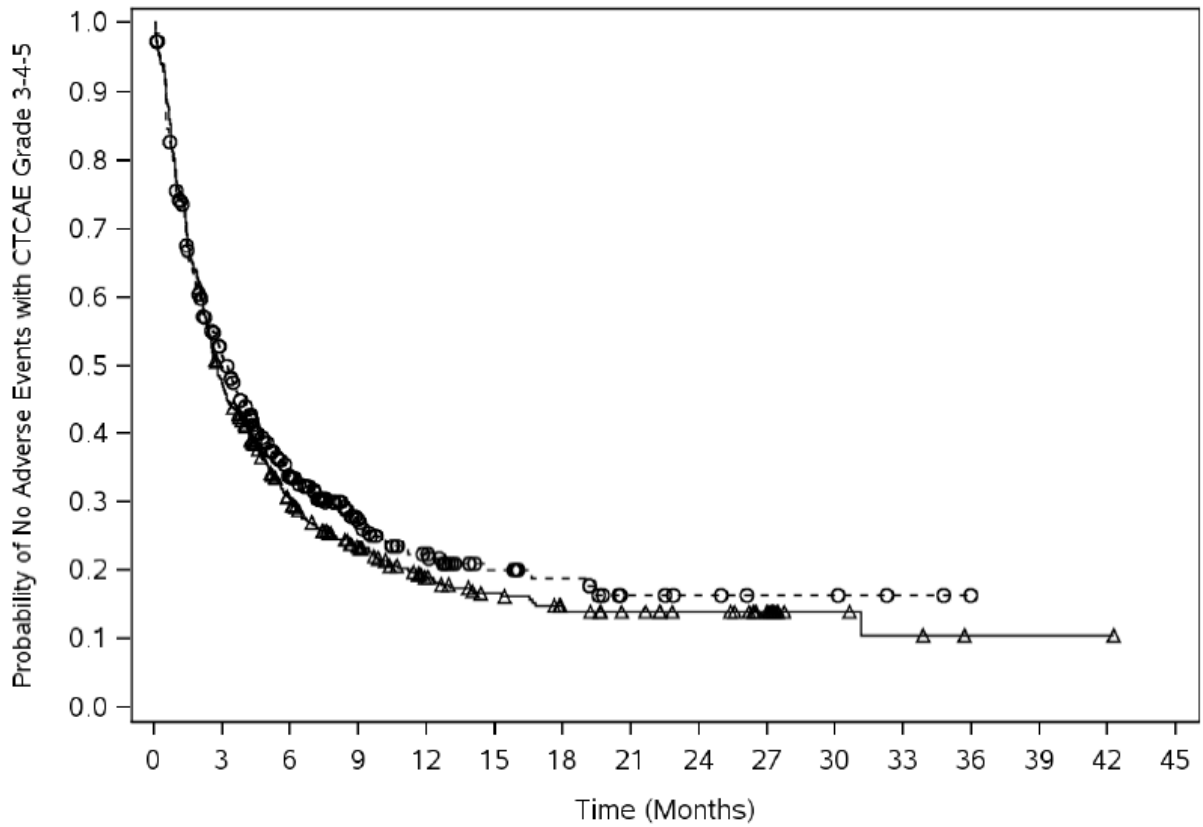
465 332 228 127 77 46 34 20 19 11 9 5 3 1 1 0

—▲— Nivo + Chemo (events: 255/468), median and 95% CI: 8.74 (7.10, 12.29)

--○-- Chemo (events: 206/465), median and 95% CI: 11.04 (9.20, 19.09)

Hazard Ratio (Nivo + Chemo vs. Chemo) and 95% CI: 1.166 (0.968, 1.406)

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, 3. Datenschnitt (Studie CheckMate 649, PD-L1-positiv-Population)



Number of Subjects at Risk

Nivo + Chemo

468 218 122 80 51 39 30 25 21 14 5 3 1 1 1 0

Chemo

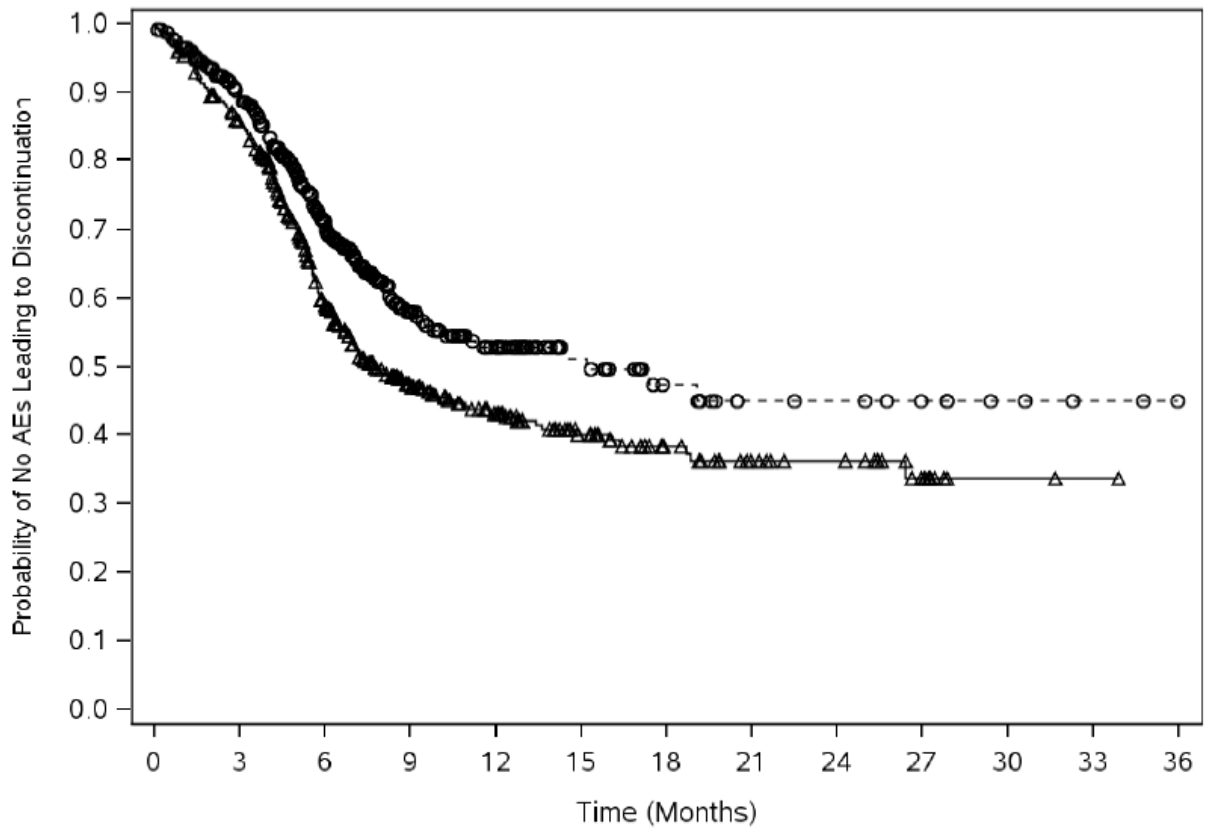
465 224 118 58 37 21 16 8 6 4 4 2 0 0 0 0

—▲— Nivo + Chemo (events: 373/468), median and 95% CI: 2.79 (2.43, 3.19)

--○-- Chemo (events: 327/465), median and 95% CI: 3.25 (2.76, 3.71)

Hazard Ratio (Nivo + Chemo vs. Chemo) and 95% CI: 1.103 (0.948, 1.282)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, 3. Datenschnitt (Studie CheckMate 649, PD-L1-positiv-Population)



Number of Subjects at Risk

Nivo + Chemo

468 384 219 124 85 55 36 25 21 11 2 1 0

Chemo

465 375 219 94 57 32 19 11 10 7 4 2 0

—▲— Nivo + Chemo (events: 234/468), median and 95% CI: 7.75 (6.74, 10.51)

- -○- - Chemo (events: 157/465), median and 95% CI: 15.18 (9.49, N.A.)

Hazard Ratio (Nivo + Chemo vs. Chemo) and 95% CI: 1.390 (1.133, 1.705)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, 3. Datenschnitt (Studie CheckMate 649, PD-L1-positiv-Population)