Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4S

Nivolumab ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert.

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.04.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 8
Abkürzungsverzeichnis ... 9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 13
4.2 Methodik ... 24
4.2.1 Fragestellung ... 24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 25
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 30
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 36
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 46
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 63
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 64
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 65
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 80
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT ... 81
4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben – RCT ... 84
4.3.1.3.1.2 Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – RCT ... 93

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E – RCT 99
4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT..... 108
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT..... 115
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 145
4.3.2 Weitere Unterlagen..... 148
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 148
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 148
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... 148
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 149
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 149
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 152
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... 152
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien..... 152
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 152
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... 153
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 154
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 154
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 155
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 155
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen..... 156
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 156
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 156
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen..... 157
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 157
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 158
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... 158
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... 159
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 159
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... 159
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 168
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 169
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... 169
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... 169
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 169
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten..... 169
4.6 Referenzliste..... 171
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 178
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... 187

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 194
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 195
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 215
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 245

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-648 (Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 17

Tabelle 4-2: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 26

Tabelle 4-3: Berücksichtigte Schwellenwerte für die klinische Relevanz von Verschlechterungen der betrachteten Skalen zum FACT-E 50

Tabelle 4-4: Betrachtete Subgruppenmerkmale und Trennpunkte 53

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 69

Tabelle 4-13: Übersicht über die geplante Nachbeobachtungsdauer in der Studie CA209-648 75

Tabelle 4-14: Übersicht über die Behandlungsdauer in der Studie CA209-648 (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 78

Tabelle 4-15: Übersicht über die Beobachtungsdauer in der Studie CA209-648 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 78

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ 84

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85

Tabelle 4-20: Folgetherapien nach Studienarm in CA209-648 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 85

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus CA209-648 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 88
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus CA209-648 –Kaplan-Meier-Überlebensraten (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 89
Tabelle 4-23: Zusatzanalyse zum Progressionsfreien Überleben aus CA209-648 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 90
Tabelle 4-24: Zusatzanalyse zum objektiven Ansprechen (BOR) gemäß BICR aus CA209-648 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)..... 91
Tabelle 4-25: Zusatzanalyse zur Dauer des objektiven Ansprechens gemäß BICR aus CA209-648 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)..... 91
Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“..... 93
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 94
Tabelle 4-28: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-648 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)..... 95
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“aus CA209-648: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 97
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ 99
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-32: Rücklaufquote des FACT-E-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-648 102
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)..... 105
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ 108
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus CA209-648 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 111
Tabelle 4-37: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (Studie CA209-648) 116
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus CA209-648 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 118
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus CA209-648 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 119

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 120

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT E“- FACT-G-Subskalen aus CA209-648 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)..... 121

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus CA209-648 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)..... 122

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-E-Gesamtscore (MID = 27) (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)..... 125

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-G-Gesamtscores (MID = 3) (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)..... 127

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-G7-Gesamtscores, (MID = 5) (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)..... 129

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der ECS, (MID = 11) (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)..... 131

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der FACT-G-Subskala SWB (MID = 3) (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)..... 134

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der FACT-G Subskala EWB (MID = 3) (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)..... 137

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus CA209-648 – Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 139

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus CA209-648 – Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)..... 141

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus CA209-648 – Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)..... 143

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 149

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 149
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 150
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 150
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 151
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 153
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 154
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 154
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 155
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 157
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 157
Tabelle 4-63: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-648 (Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 162
Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 168
Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-648 216
Tabelle 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <CA209-648> 246

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens aus CA209-648, 2. Datenschnitt vom 23. August 2021 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) 89

Abbildung 3: Patientenfluss der Studie CA209-648, 1. Datenschnitt 18.01.2021, Gesamtpopulation 241

Abbildung 4: Patientenfluss der Studie CA209-648, 1. Datenschnitt 18.01.2021, Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % 242

Abbildung 5: Patientenfluss der Studie CA209-648, 2. Datenschnitt 23.08.2021, Gesamtpopulation 243

Abbildung 6: Patientenfluss der Studie CA209-648, 2. Datenschnitt 23.08.2021, Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % 244

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse *Events of Special Interest*)
AMIS/AMIce	Arzneimittel Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BICR	*Unabhängiges Bewertungsgremium* (*Blinded Independent Central Review*)
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BOR	Bestes Ansprechen (*Best Overall Response*)
CENTRAL	*Cochrane Central Register of Controlled Trials*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CPS	*Combined Positive Score*
CR	Komplettes Ansprechen (*Complete Response*)
CSR	Klinischer Studienbericht (*Clinical Study Report*)
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DFS	Krankheitsfreies Überleben (*Disease-Free Survival*)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*)
ECOG-PS	*Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*
eCRF	Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*)
ECS	*Esophageal Cancer Subscale*
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	*European Medicines Agency*
EMBASE	*Excerpta Medica Database*
EQ-5D	*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*
EQ-5D-3L	*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Level Version*
EQ-5D-VAS	*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala
ESCC	Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie (*Esophageal Squamous Cell Carcinoma*)

Abkürzung	**Bedeutung**
EWB	Emotionales Wohlbefinden (*Emotional Well-Being*)
FACT-E	*Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophageal*
FACT-G	*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*
FACT-G7	*Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-Item Version*
FU	*Follow-Up*
FWB	Funktionales Wohlbefinden (*Functional Well-Being*)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
imUE	immunvermittelte UE
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	*Interactive Response Technology*
ITT	*Intention to treat*
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
MID	*Minimal Important Difference*
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI	*National Cancer Institute*
OESI	Weitere UE von besonderem Interesse (*Other Events of Special Interest*)
ORR	Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*)
OS	Gesamtüberleben (*Overall Survival*)
PD-L1	*Programmed Death-Ligand 1*
PFS	Progressionsfreies Überleben *(Progression-Free Survival)*
PR	Partielles Ansprechen (*Partial Response*)
PT	*Preferred Term*
PWB	Körperliches Wohlbefinden (*Physical Well-Being*)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie(n) (*Randomized Controlled Trial[s]*)
RECIST v1.1	*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* Version 1.1
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	**Bedeutung**
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	*System Organ Class*
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende(s) UE
SWB	Soziales Wohlbefinden (*Social Well-Being*)
TC	Tumorzellen (*Tumor Cells*)
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Welchen Zusatznutzen hat Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie als Erstlinienbehandlung im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-*Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)-Expression ≥ 1 % hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien (RCT, *Randomized Controlled Trials)* ?

Bei dieser **Patientenpopulation** handelt es sich um Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Für diese Patienten sind kurative Therapieansätze keine Option mehr. Die Behandlung erfolgt palliativ mit der Zielsetzung, das Leben der Patienten zu verlängern und deren Lebensqualität zu erhalten.

Aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist die **zweckmäßige Vergleichstherapie** (zVT) für Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie:

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) folgt der Festlegung des G-BA im Hinblick auf die zVT.

Zur Erstlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus stehen gemäß Zulassungsstatus die Wirkstoffe 5-FU, Cisplatin und Mitomycin zur Verfügung. Mitomycin spielt jedoch weder in den Therapieleitlinien noch in der Versorgungsrealität eine relevante Rolle. Seit Juni 2021 ist für Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und einem PD-L1 *Combined Positive Score* (CPS) ≥ 10 auch Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie als Erstlinienbehandlung zugelassen, dessen Zusatznutzen gegenüber Chemotherapie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vom G-BA noch untersucht wurde. Die Kombination aus Cisplatin und 5-FU entspricht den aktuellen Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie und bildet die deutsche Versorgungspraxis adäquat ab.

Datenquellen

Zur Beurteilung des Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die RCT mussten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt enthalten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Selektion von Studien für einen direkten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie (im weiteren Verlauf Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie genannt) mit der zVT wurden Einschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevanter Endpunkte, Studiendesign, Studiendauer, Sprache sowie Datenquelle/Publikationstyp formuliert. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-2. Es wurden nur Studien berücksichtigt, die alle Einschlusskriterien erfüllen.

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt) erfolgte unter Berücksichtigung der Art und Anzahl berücksichtigter Studien und des Verzerrungspotenzials der entsprechenden Ergebnisse, welches anhand der vorgegebenen Kriterien der Modulvorlage jeweils als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft wurde.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien wurden nach den Anforderungen des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements in Anhang 4-E dokumentiert.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT Cisplatin in Kombination mit 5-FU (im weiteren Verlauf mit Chemotherapie beschrieben) wurden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten pro Endpunktkategorie herangezogen:

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*)
- **Morbidität**
  - Gesundheitszustand gemäß visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D-3L (*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Level Version*) (EQ-5D-VAS)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß *Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophageal* (FACT-E)
- **Verträglichkeit**
  - Schwere Unerwünschte Ereignisse (UE) (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] ≥ Grad 3)

- Schwerwiegende UE (SUE)

- Zum Therapieabbruch führende UE („Therapieabbruch wegen UE“)

Zusätzlich wurden im Dossier ergänzend Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS, *Progression-Free Survival*) zum Therapieansprechen, zu unerwünschten Ereignissen jeglichen Grades, zu UE von besonderem Interesse (AESI, *Adverse Events of Special Interest*: spezifischen UE, spezifischen immunvermittelten UE [imUE], weiteren UE von besonderem Interesse [OESI, *Other Events of Special Interest*]) sowie UE nach SOC/PT (*System Organ Class/Preferred Term*) dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet, der Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell (TC, *Tumor Cells*)-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen, wurde die Phase-III-Zulassungsstudie CA209-648 herangezogen. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene, internationale, multizentrische, drei-armige Phase-III-Studie, zur Untersuchung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin) im Vergleich zu Chemotherapie (5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin). Die Studie CA209-648 entspricht nach Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie.

Relevante Teilpopulation

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT Cisplatin in Kombination mit 5-FU im vorliegenden Anwendungsgebiet sind für dieses Modul 4S ausschließlich Patienten im Nivolumab + Chemotherapie-Arm und im Chemotherapie-Arm relevant, die der Zulassung entsprechend eine PD-L1 TC ≥ 1 % aufweisen. Nachfolgend werden im vorliegenden Modul 4S dementsprechend ausschließlich Ergebnisse für die beiden relevanten Studienarme in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % dargestellt.

Insgesamt wurden 970 Patienten in die Studie randomisiert (*Intention to treat* [ITT]-Population). Eine Tumorzell-PD L1-Expression ≥ 1 % wiesen insgesamt 473 (49 %) der randomisierten Patienten auf. Dies ergibt für die beiden hier relevanten Arme:

- Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie: N = 158 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %), von denen N = 155 wie vorgesehen behandelt wurden (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

- Chemotherapie: N = 157 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %), von denen N = 145 wie vorgesehen behandelt wurden (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Im vorliegenden Dossier wird der vom 23. August 2021 stammende zweite Datenschnitt der Studie, der zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens auf Anforderung der Europäischen Arzneimittelagentur erfolgte, dargestellt. Es handelt sich hierbei um den zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung aktuellsten Datenschnitt, der die bisher längste mögliche Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben bietet.

Die Randomisierung der Patienten der Studie erfolgte stratifiziert nach Tumorzell-PD-L1-Expression, Region, ECOG-PS und Anzahl an Organen mit Metastasen, sodass diesbezüglich von einer Ausgewogenheit der Behandlungsarme innerhalb der Studie ausgegangen werden kann. Von der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die interne Validität der Studie war gewährleistet. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Studienebene beeinflussen würden. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist somit als niedrig einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde als niedrig eingestuft. Für alle anderen Endpunkte ist von einem hohem Verzerrungspotential auszugehen (siehe Anhang 4-F).

Zusammenfassend kann für die vorliegenden Nachweise zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in Erstlinienbehandlung in Bezug auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und somit einer hohen Aussagekraft ausgegangen werden. Bei allen übrigen Endpunkten ist die qualitative Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials als mäßig einzustufen.

Im Folgenden leitet BMS den Zusatznutzen im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT Cisplatin in Kombination mit 5-FU (Chemotherapie) mithilfe der Studie CA209-648 der Zulassung entsprechend basierend auf der Teilpopulation der Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % ab.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für alle Endpunktkategorien (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit) auf Basis der Effektschätzer (*Hazard Ratios)* aus den durchgeführten Ereigniszeitanalysen bewertet.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-648 (Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Endpunkt RCT	**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**	
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	HR = 0,59 [95 %-KI: 0,46; 0,76], p < 0,0001 mediane Überlebenszeit (Monate): 15,05 vs. 9,07 21-Monats-Überlebensrate: 37,4 % vs. 14,8 %	**Zusatznutzen: Ausmaß erheblich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Morbidität			
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung			
EQ-5D-VAS	EQ-5D-VAS (MID = 7): HR = 0,51 [95 %-KI: 0,35; 0,76], p = 0,0016	**Zusatznutzen: Ausmaß erheblich** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung			
FACT-E	FACT-E Gesamtscore (MID = 27): HR = 0,66 [95 %-KI: 0,36; 1,21], p = 0,1755	Zusatznutzen nicht belegt	**Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
	FACT-G Gesamtscore (MID = 3): HR = 0,59 [95 %-KI: 0,42; 0,84], p = 0,0041	**Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich**	
	PWB (MID = 3): HR = 0,59 [95 %-KI: 0,41; 0,84], p = 0,0017	**Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich**	
	SWB (MID = 3): HR = 0,49 [95 %-KI: 0,31; 0,77], p = 0,0060	**Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich**	
	EWB (MID = 3): HR = 0,64 [95 %-KI: 0,40; 1,02], p = 0,0388	Zusatznutzen nicht belegt	
	FWB (MID = 3): HR = 0,59 [95 %-KI: 0,40; 0,86], p = 0,0148	**Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich**	
	ECS (MID = 11): HR = 0,54 [95 %-KI: 0,32; 0,92], p = 0,0252	**Zusatznutzen: Ausmaß gering**	
	FACT-G7 Gesamtscore (MID = 5): HR = 0,63 [95 %-KI: 0,40; 0,98], p = 0,0358	**Zusatznutzen: Ausmaß gering**	

Endpunkt RCT	Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	
Verträglichkeit			
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung			
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	*HR = 1,11 [95 %-KI: 0,88; 1,40], p < 0,3660*	*(Zusatznutzen nicht belegt)*	**geringerer Nutzen: Ausmaß gering** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	HR = 0,92 [95 %-KI: 0,71; 1,20], p = 0,5339	Zusatznutzen nicht belegt	
SUE	HR = 0,94 [95 %-KI: 0,69; 1,27], p = 0,6783	Zusatznutzen nicht belegt	
Zum Therapieabbruch führende UE	HR = 1,74 [95 %-KI: 1,13; 2,67], p = 0,0110	**geringerer Nutzen: Ausmaß gering**	
GESAMTSCHAU			
Fazit zum Zusatznutzen Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie			**Erheblicher Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit Hinweis

Datenschnitt: 23. August 2021

Für die Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % herangezogen, für die Verträglichkeitsendpunkte die Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %.

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* ECS: *Esophageal Cancer Subscale;* EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala; EWB: Emotionales Wohlbefinden (*Emotional Well-Being);* FACT-E: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FACT-G7: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-Item Version*; FWB: Funktionales Wohlbefinden (*Functional Well-Being*); HR*: Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); PWB: Körperliches Wohlbefinden *(Physical Well-Being*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SUE: Schwerwiegende(s) UE; SWB: Soziales Wohlbefinden (*Social Well-Being*); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Mortalität

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber dem Kontrollarm (*Hazard Ratio* [HR] = 0,59 [95 %-KI: 0,46; 0,76], p < 0,0001). Das mittels Cox-Regression geschätzte Sterberisiko im Nivolumab + Chemotherapie-Arm war gegenüber dem Kontrollarm um etwa 41 % reduziert.

Die mediane Überlebenszeit betrug unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie 15,05 Monate und im Kontrollarm 9,07 Monate.

Die 21-Monats-Überlebensrate war im Nivolumab + Chemotherapie-Arm mit 37,4 % im Vergleich zum Chemotherapie-Arm mit 14,8 % deutlicher höher.

Durch eine Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer deutlichen Steigerung des therapierelevanten Nutzens gegenüber dem bisherigen Versorgungsstandard ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich verlängert und das Sterberisiko deutlich gesenkt werden.

Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei dem Endpunkt **Gesamtüberleben**.

Morbidität

Die Morbidität der Patienten in der Studie CA209-648 wurde über den Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des generischen Fragebogens EQ-5D-3L erhoben.

Die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands um ≥ 7 Punkte ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber dem Kontrollarm (HR = 0,51 [95 %-KI: 0,35; 0,76], p = 0,0016). Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung betrug etwa 17 Monate im Nivolumab + Chemotherapie-Arm gegenüber 10 Monaten im Kontrollarm. Zusatzanalysen unter Verwendung weiterer Schwellenwerte für die klinisch relevante Verschlechterung (10 Punkte und 15 Punkte) bestätigen diesen signifikanten Vorteil (siehe separater Anhang 4-G).

Da der Gesundheitszustand der Patienten häufig durch schwere Symptome geprägt wird, ist die *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS) als schwerwiegender Morbiditätsendpunkt zu betrachten.

Insgesamt ergibt sich ein **Anhaltspunkt** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei dem Endpunkt **Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie CA209-648 wurde zur Messung der Lebensqualität der FACT-E eingesetzt. Dieser Fragebeogen enthält den 27 Items umfassenden FACT-G, der wiederum aus vier Subskalen zum körperlichen, funktionalen, emotionalen und sozialen Wohlbefinden zusammengesetzt ist, sowie die 17 Items umfassende Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala ECS (*Esophageal Cancer Subscale*). Darüber hinaus wurde eine abgekürzte Version des FACT-G, der FACT-G7, verwendet, welcher eine schnelle Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten ermöglicht.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-E ergab lediglich für den FACT-E Gesamtscore keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In allen übrigen Skalen zum FACT-E zeigte sich dagegen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der Chemotherapie:

- FACT-G Gesamtscore (HR = 0,59 [95 %-KI: 0,42; 0,84], p = 0,0041),
- körperliches Wohlbefinden (PWB, *Physical Well-Being*) (HR = 0,59 [95 %-KI: 0,41; 0,84], p = 0,0017),
- soziales Wohlbefinden (SWB, *Social Well-Being*) (HR = 0,49 [95 %-KI: 0,31; 0,77], p = 0,0060),
- funktionales Wohlbefinden (FWB, *Functional Well-Being*) (HR = 0,59 [95 %-KI: 0,40; 0,86], p = 0,0148),
- Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala ECS (HR = 0,54 [95 %-KI: 0,32; 0,92], p = 0,0252)
- FACT-G7 Gesamtscore (HR = 0,63 [95 %-KI: 0,40; 0,98], p = 0,0358)

Auch im emotionalen Wohlbefinden (*EWB, Emotional Well-Being*) bestand basierend auf dem Log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (p = 0,0388), im adjustierten Cox-Regressionsmodell jedoch nur ein numerischer Unterschied für die Kombinationstherapie (HR = 0,64 [95 %-KI: 0,40; 1,02]), weshalb hieraus kein Vorteil abgeleitet wird.

Nivolumab wird zusätzlich zur Chemotherapie des Kontrollarms gegeben. Die Tatsache, dass sich für die Lebensqualität der Patienten eine deutliche Verbesserung in fast allen Skalen zeigte, ist besonders im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der Aggressivität dieser Erkrankung mit schlechter Prognose als wichtiger Therapieerfolg mit hoher Relevanz für die Patienten zu bewerten.

Insgesamt ergibt sich ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei dem Endpunkt **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E**.

Verträglichkeit

Bei der Gesamtrate jeglicher UE, der schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) sowie der SUE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Dies ist positiv hervorzuheben, da Nivolumab im Interventionsarm als „Add-on-Therapie“ zusätzlich zur alleinigen Chemotherapie im Kontrollarm gegeben wurde.

Es ergab sich allerdings unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie ein signifikant höheres Risiko für zum Therapieabbruch führende UE (HR = 1,74 [95 %-KI: 1,13; 2,67], p = 0,0110). Der Anteil an Patienten mit einem

Therapieabbruch aufgrund von UE betrug im Nivolumab + Chemotherapie-Arm 45,8 % und im Chemotherapie-Arm 21,4 %. Häufigster Grund für einen Therapieabbruch unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie war dabei Pneumonitis (7 Patienten). Im Kontrollarm war der häufigste Grund für einen Therapieabbruch Kreatininerhöhung im Blut (5 Patienten). Die mediane Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE betrug im Nivolumab + Chemotherapie-Arm etwa 9 Monate gegenüber 14 Monaten im Chemotherapie-Arm. Dies zeigt, dass die betroffenen Patienten vor dem Auftreten eines zum Therapieabbruch führenden UE im Median bereits eine relativ lange Behandlungsdauer aufwiesen (zum Vergleich: die mediane Behandlungsdauer betrug im Nivolumab + Chemotherapie-Arm insgesamt ca. 6 Monate und im Chemotherapie-Arm insgesamt ca. 3 Monate).

Nivolumab wurde im Interventionsarm zusätzlich zur Chemotherapie des Kontrollarms gegeben. Dementsprechend traten auf SOC/PT-Ebene einzelne UE häufiger unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie als unter Chemotherapie alleine auf (siehe separater Anhang 4-G für Details). Dieses Bild zeigte sich jedoch nur in Bezug auf UE jeglichen Grades und nicht für schwere (CTCAE Grad ≥ 3) oder schwerwiegende UE. Hier ergaben sich auf SOC/PT-Ebene lediglich signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie: So zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“, den PT „Progression einer bösartigen Neubildung“ sowie den PT „Erbrechen“ innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (siehe separater Anhang 4-G).

Einordnung der Ergebnisse zu UE

Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. Detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit spezifischen UE unter Nivolumab sind in der Fachinformation zu finden. Die in der Studie CA209-648 aufgetretenen UE decken sich mit dem bekannten und zu erwartenden Verträglichkeitsprofil, sodass sie entsprechend den ausgearbeiteten Behandlungsalgorithmen überwiegend behandelt werden können [1].

Im Vergleich zur Chemotherapie allein ergaben sich für Nivolumab trotz der Gabe als „Add-on Therapie“ zusätzlich zur Chemotherapie in Bezug auf die Gesamtraten weder bei den schweren UE (CTCAE ≥ Grad 3) noch den schwerwiegende UE signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Lediglich basierend auf dem höheren Risiko für zum Therapieabbruch führende UE im Vergleich zum Kontrollarm ist insgesamt ein **Anhaltspunkt** für einen **geringeren Nutzen** für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Weitere Aspekte

Subgruppenanalysen

Es liegen keine relevanten Hinweise vor, dass sich der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT zwischen verschiedenen Patientengruppen im Anwendungsgebiet unterscheidet. Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich nur sehr vereinzelt potenzielle Effektmodifikationen, wobei

jedoch kein endpunktübergreifendes Muster beobachtet wurde. In den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität ergaben sich keine signifikanten Interaktionsterme. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der gesamten Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das nicht resezierbare fortgeschrittene, rezidivierte oder metastasierte Plattenepithelkarzinom des Ösophagus stellt eine Erkrankung mit sehr schlechter Prognose und geringen Überlebensraten dar. Die Behandlung der Patienten erfolgt im Anwendungsgebiet rein palliativ, kurative Therapieansätze sind keine Option mehr. Leitlinienübergreifend wird die Kombination aus Platin und einem Fluoropyrimidin empfohlen, welche in Deutschland auch mehrheitlich im Rahmen einer Erstlinientherapie eingesetzt wird. Patienten mit einem primär metastasierten Karzinom haben ein relatives Überleben von nur noch ca. 33 % nach einem Jahr. Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen lag das mediane Überleben bei Patienten im Stadium IV und gutem Allgemeinzustand bei weniger als einem Jahr. Mit der vor kurzem erfolgten Einführung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hat sich die Situation zumindest für eine bestimmte Patientenpopulation mit plattenepithelialen Tumoren des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 mit einem medianen Gesamtüberleben von ca. 14 Monaten, verbessert. Es besteht weiterhin ein hoher Bedarf an weiteren neuen Therapieoptionen, welche die Lebenszeit verlängern und die Lebensqualität erhalten oder verbessern können.

Basierend auf den sehr guten Ergebnissen in der Studie CA209-648 stellt Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie eine weitere essenzielle Therapieoption dar.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie im Vergleich zur Behandlung mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- **Mortalität:** Hinweis auf einen ***erheblichen* Zusatznutzen** hinsichtlich des Gesamtüberlebens
- **Morbidität:** Anhaltspunkt für einen ***erheblichen* Zusatznutzen** hinsichtlich des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** Anhaltspunkt für einen ***beträchtlichen* Zusatznutzen** hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-E
- **Verträglichkeit:** Anhaltspunkt für einen ***geringeren* Nutzen** für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie, der im Ausmaß jedoch nur als gering zu betrachten ist

Die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bietet eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zVT. Die Ergebnisse zu den UE entsprechen dem erwarteten und bekannten Verträglichkeitsprofil und stellen den deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben nicht in Frage.

Insgesamt lässt sich für Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT ableiten.

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.

Welchen Zusatznutzen hat Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie als Erstlinienbehandlung im Vergleich zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit im Rahmen von RCT? [1]

Bei dieser **Patientenpopulation** handelt es sich um Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Für diese Patienten sind kurative Therapieansätze keine Option mehr. Die Behandlung erfolgt palliativ mit der Zielsetzung, das Leben der Patienten zu verlängern und deren Lebensqualität zu erhalten.

Aus Sicht des G-BA ist die **zweckmäßige Vergleichstherapie** für Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie: [2]

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

BMS folgt der Festlegung des G-BA im Hinblick auf die zVT. Zur Erstlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus stehen gemäß Zulassungsstatus die Wirkstoffe 5-FU, Cisplatin und Mitomycin zur Verfügung. Mitomycin spielt jedoch weder in den Therapieleitlinien noch in der Versorgungsrealität eine relevante Rolle [3, 4]. Seit Juni 2021 ist für Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und einem PD-L1 CPS ≥ 10 auch Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie als Erstlinienbehandlung zugelassen, dessen Zusatznutzen Gegenüber Chemotherapie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vom G-BA noch untersucht wurde [5, 6]. Die Kombination aus Cisplatin und 5-FU entspricht den aktuellen Empfehlungen der deutschen S-3-Leitlinie und bildet die deutsche Versorgungspraxis adäquat ab.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens wurden **patientenrelevante Endpunkte** der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die RCT mussten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt enthalten.

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 Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der oben dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien bezogen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die

Vergleichstherapie, auf Endpunkte, das Studiendesign sowie den Publikationstyp. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, in Erstlinienbehandlung mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %[a] (E1)	Patientenpopulation nicht erfüllt (A1)
2	Intervention	Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie gemäß deutschem Zulassungsstatus (E2)	Intervention nicht erfüllt (A2)
3	Vergleichstherapie	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil[b] (E3)	Vergleichstherapie nicht erfüllt (A3)
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien (E4): • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene oder generische Lebensqualität • Verträglichkeit	Endpunkte nicht erfüllt (A4)
5	Studiendesign	Randomisiert kontrollierte Studien (RCT) (E5)	Studientypen nicht erfüllt (A5)
6	Studiendauer	Keine Einschränkung (die Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)	
7	Sprache	Keine Einschränkung	
8	Datenquelle/Publikationstyp: Informationen verfügbar, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen	Verfügbarkeit einer Vollpublikation, eines Studienbericht oder eines vergleichbarer ausführlichen Ergebnisberichts[c] (E8)	Datenquelle nicht erfüllt (A8)

a. Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.

b. Gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA

c. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1;* RCT: Randomisierte kontrollierte Studie(n) (*Randomized Controlled Trial[s]*); zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erläuterungen und Begründungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien

Patientenpopulation (Ein-/Ausschlusskriterium 1):

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet für Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie wurden Studien mit erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Erstlinienbehandlung mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % eingeschlossen. [1]

Intervention (Ein-/Ausschlusskriterium 2):

Gemäß Zulassung von Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie wurden Studien eingeschlossen, die als Intervention Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil über einen Zeitraum von maximal 24 Monaten, bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Eintreten inakzeptabler Toxizität untersuchten. [1]

Vergleichstherapie (Ein-/Ausschlusskriterium 3):

Gemäß der Festlegung der zVT durch den G-BA wurde als Einschlusskriterium für Studien die folgende Vergleichstherapie definiert:

- Cisplatin in Kombination mit 5-FU [2]

Endpunkte (Ein-/Ausschlusskriterium 4):

Das Einschlusskriterium bezüglich der 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
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studiendesign (Ein-/Ausschlusskriterium 5):

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

Studiendauer (Ein-/Ausschlusskriterium 6):

Es wurde keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen, da die Studiendauer in der vorliegenden Indikation in der Regel ereignisgetrieben ist.

Sprache (Ein-/Ausschlusskriterium 7):

Hinsichtlich der Sprache wurden ebenfalls keine Einschränkungen vorgenommen.

Datenquelle/Publikationstyp (Ein-/Ausschlusskriterium 8):

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 02. Juli 2021 und ein Update davon am 15. März 2022 in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE, (inklusive „in-process & other non-indexed citations), (http://search.proquest.com/professional/advanced)

- *Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)* [CENTRAL] (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)

- *Excerpta Medica Database* (EMBASE) (http://search.proquest.com/professional/advanced)

Für die Suche kam jeweils ein auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus zum Einsatz. Die Suche wurde in einheitliche thematische Blöcke gegliedert. Für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE waren dies die Blöcke Intervention, Indikation und Studientyp. Zur Identifikation von RCT wurden für MEDLINE und EMBASE aktuelle, validierte Filter verwendet. Für die Datenbank CENTRAL wurde die Suche auf zwei Blöcken (Intervention und Indikation) aufgebaut. Eine Einschränkung der Suche über das Kriterium „Sprache“ erfolgte nicht.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A (Abschnitt 4-A1).

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2) untersucht. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion).

Danach wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Die Auswahl erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-C, Abschnitt 4-C1).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 15. März 2022 in folgenden Datenbanken:

- clinicaltrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov)
- *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP; https://trialsearch.who.int/)
- EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Es wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Generelle Einschränkungen der Recherche (Zeitraum etc.) erfolgten nicht. Die detaillierten Suchstrategien sind Anhang 4-B, Abschnitt 4-B1 zu entnehmen.

Soweit sich in dieser Suche die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-D, Abschnitt 4-D1).

Das Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA) wurde am 15. März 2022 zuerst mittels der Basissuche nach „*Esophageal Cancer*“ und der bereits zuvor als relevant identifizierten Studie CA209-648 durchsucht. Danach erfolgte die erweiterte Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel.

Am 31.08.2020 wurde das bisherige Arzneimittel-Informationssystem AMIS durch AMIce abgelöst. AMIce wurde am 15. März 2022 mit jeweils allen bekannten Synonymen und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels in den Feldern „Arzneimittelname“, „Stoffname“, „Indikation (ATC-Code)“ durchsucht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus öffentlichen Nutzenbewertungsverfahren nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurde die Internetseite des G-BA am 15. März 2022 hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie

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

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 und 4.2.3.3 wurden in einem ersten Schritt Duplikate manuell identifiziert und entfernt.

Die Bewertung und Selektion der Studien erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe Abschnitt 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung der Reviewer wurden im Konsens gelöst.

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.

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 den obenstehenden Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der klinische Studienbericht (CSR, *Clinical Study Report*) der eingeschlossenen Studie herangezogen [7].

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) wurden zunächst auf Studienebene 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.

Wurde bereits das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „hoch“ eingestuft, wurde das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“ bewertet. Andernfalls wurden bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nach den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Aspekte bewertet:

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des 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. Vielmehr wurde die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials als Grundlage zur Bewertung der Ergebnisse und Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise berücksichtigt.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu wurden folgende Kategorien gemäß dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen: [8]

Hohe qualitative Ergebnissicherheit
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.

Mäßige qualitative Ergebnissicherheit
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.

Geringe qualitative Ergebnissicherheit
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit (s. o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Anlehnung an das aktuelle Methodenpapier des IQWiG in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt [8]. Wurde keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt, erfolgte die Klassifizierung 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-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden ausführlich im Abschnitt 4.3.1.2.1 und dem zugehörigen Anhang 4-E dokumentiert. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie wurden ausschließlich RCT herangezogen. Somit erfolgte die Darstellung der Studien nach den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 und CONSORT-Flow-Chart).

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)

[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.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Patientencharakteristika

Die in der relevanten Studie CA209-648 untersuchte Teilpopulation umfasste erwachsene Patienten mit einem nicht resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in Erstlinienbehandlung.

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

Folgende Patientencharakteristika, die zu Baseline vor Beginn der Behandlung erhoben wurden, werden für die relevante Teilpopulation beschrieben:

- Alter
- Altersgruppen
- Geschlecht
- Ethnizität
- Geografische Region
- *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-PS)
- Gewicht
- Krankheitsstadium bei Erstdiagnose
- Histologischer Grad bei Erstdiagnose
- Histologie bei Erstdiagnose
- Lokalisation der Erkrankung bei Erstdiagnose
- TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose (Tumor, Lymphknoten, Metastasen)

- Krankheitsstatus
- Raucherstatus
- Alkoholkonsum
- Anzahl an Organen mit Metastasen (gemäß *Interactive Response Technology* [IRT])
- Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung
- Zeit zwischen Randomisierung und erster Dosis der Studienmedikation
- Vorherige Operation
- Vorherige Radiotherapie
- Tumorzell-(PD-L1)-Expression (Trennpunkte 5 % und 10 %)
- PD-L1 CPS (Trennpunkte 1, 5 und 10)

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV wurden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber der zVT gemäß § 3 Abs. 2 und 1 des 5. Kap. VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit (Nebenwirkungen) herangezogen:

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben
- **Morbidität**
  - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E
- **Verträglichkeit**
  - Schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3)
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Zum Therapieabbruch führende UE (Therapieabbruch wegen UE)

Zusätzlich wurden im Dossier ergänzend Ergebnisse zum PFS, zum Therapieansprechen, zu UE jeglichen Grades, UE von besonderem Interesse (AESI: spezifische UE, spezifische immunvermittelte UE [imUE] und weitere UE von besonderem Interesse [OESI]) sowie UE nach SOC/PT – siehe separater Anhang 4-G – dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie und insbesondere bei Patienten mit dem als nicht heilbar geltenden fortgeschrittenen plattenepithelialen Ösophaguskarzinom, bei dem die Patienten unbehandelt häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben, unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel. [8-10]

Operationalisierung/Validität

Das Gesamtüberleben war definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Bei Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wurde das OS zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert (*„last known date alive“*).

Die Auswertung erfolgte anhand von Ereigniszeitanalysen. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test sowie das HR aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell verwendet. Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode wurden darüber hinaus die Überlebenszeitkurven sowie die entsprechende mediane Überlebenszeit pro Behandlungsgruppe und Überlebensraten zu bestimmten Zeitpunkten dargestellt.

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegt der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben in der Kategorie Mortalität keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei offenem Studiendesign als valide anzusehen.

Morbidität

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz

Ebenso wie die Veränderung tumorbedingter Symptome ist der allgemeine Gesundheitszustand ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Morbidität beschreibt.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurde dieser Endpunkt durch die VAS des EQ-5D. Hierbei beantwortete der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Das Instrument ist auch bei onkologischen Indikationen zuverlässig und valide [11].

Die Auswertung erfolgte basierend auf der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, definiert als klinisch relevante Verschlechterung ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Wert, der keine klinisch relevante Verschlechterung mehr darstellt. Die Verschlechterung wurde dabei stets gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) betrachtet. Patienten ohne dauerhafte Verschlechterung wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert.

Patienten, für die nach der ersten klinisch relevanten 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 in allen weiteren Folgeerhebungen weiterhin eine klinisch relevante Verschlechterung vorhanden war oder keine Daten mehr vorlagen. Für alle Analysen zur dauerhaften Verschlechterung wird ergänzend die Art der Ereignisse dargestellt (siehe separater Anhang 4-G); hierbei wird differenziert zwischen Patienten mit einer Verschlechterung zu mindestens zwei Erhebungszeitpunkten sowie Patienten mit einer Verschlechterung zu nur einem Erhebungszeitpunkt ohne nachfolgende Daten, entweder wegen fehlender Werte (z.B. weil der Fragebogen nicht mehr ausgefüllt wurde) oder weil der Patient nach der Verschlechterung verstarb (ohne fehlende Werte zwischen Verschlechterung und Tod).

Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verschlechterung wurden 7 Punkte betrachtet (validierte *Minimal Important Difference* [MID]) [12]. Weitere Schwellenwerte wurden im Rahmen von Zusatzanalysen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.5.4). In vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS um 7 bis 10 Punkte durch den G-BA als klinisch relevant anerkannt und für die Nutzenbewertung herangezogen [13-17].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, in dem sich auch die Auswirkungen einer Intervention auf das Befinden der Patienten widerspiegeln können [8, 9].

Operationalisierung/Validität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen Studie anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-E erhoben. Der FACT-E ist ein modulares Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und besteht aus dem erkrankungsübergreifenden Fragebogen FACT-G, erweitert um eine Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala ECS. [18].

Der in onkologischen Indikationen häufig eingesetzte, standardisierte Fragebogen FACT-G ist zusammengesetzt aus 27 Fragen zu vier Subskalen zum körperlichen Wohlbefinden (PWB, *Physical Well-Being,* sieben Fragen), sozialen Wohlbefinden (SWB, *Social Well-Being,*

sieben Fragen), emotionalen Wohlbefinden (EWB, *Emotional Well-Being,* sechs Fragen) und funktionalen Wohlbefinden (FWB, *Functional Well-Being,* sieben Fragen) [19]. Das Instrument ist bei onkologischen Indikationen zuverlässig und valide [20] und wurde in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität akzeptiert [21].

Die Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala ECS besteht aus 17 krankheitsspezifischen Fragen und umfasst Beschwerden hinsichtlich des Schluckens, der Aussprache, Atmung, Mundtrockenheit, Nahrungsaufnahme, Schlafstörungen aufgrund von Husten, Magenschmerzen und Gewichtsverlust.

Der vollständige FACT-E umfasst somit insgesamt 44 Fragen zur Bewertung der generellen und spezifischen Lebensqualität. Das Instrument ist an Patienten mit Ösophaguskarzinom oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs entwickelt und validiert worden [22-25]. Alle Items des FACT-E wurden durch die Patienten auf einer Fünf-Punkte-Skala von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) beurteilt. Für alle betrachteten Scores bedeutet ein höherer Wert jeweils eine geringere Symptombelastung bzw. höhere Lebensqualität.

Der vollständige FACT-E wurde während der Studie alle zwei Wochen bis Woche 7 und danach alle sechs Wochen (± drei Tage) bis einschließlich der zweiten Follow-Up Visite (FU2) erhoben. Um die Belastung und den administrativen Aufwand für die Studienteilnehmer zu reduzieren, wurde während der Überlebens-Follow-Up Phase (nach FU2), nicht mehr der vollständige FACT-E erhoben, sondern der kürzere FACT-G7, ergänzt durch die Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala ECS. Die Erhebung erfolgte alle drei Monate (± 14 Tage). Der Fragebogen FACT-G7 besteht aus sieben Fragen des erkrankungsübergreifenden FACT-G und stellt damit eine verkürzte Variante des Fragebogens dar, der eine schnelle und akkurate Bewertung der generellen Lebensqualität bei Krebspatienten ermöglicht [26]. Der Fragebogen zeigt eine belastbare Korrelation mit dem FACT-G Gesamtscore sowie den Domänen PWB und FWB [27]. Das Instrument ist bei onkologischen Indikationen zuverlässig und valide [28].

Innerhalb der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ werden somit die folgenden Scores dargestellt:

- FACT-E Gesamtscore
- FACT-G Gesamtscore
- FACT-G Subskalen (PWB, SWB, EWB und FWB)
- ECS
- FACT-G7 Gesamtscore

Die Auswertung erfolgte basierend auf der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, definiert als klinisch relevante Verschlechterung ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Wert, der

keine klinisch relevante Verschlechterung mehr darstellt. Die Verschlechterung wurde dabei stets gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) betrachtet. Patienten ohne dauerhafte Verschlechterung wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert.

Für den Gesamtscore des FACT-G und die zugehörigen Subskalen wurden als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verschlechterung jeweils drei Punkte betrachtet (validierte MID) [29-31]. Weitere Schwellenwerte wurden im Rahmen von Zusatzanalysen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Für den FACT-E-Gesamtscore, den ECS und den FACT-G7 lagen keine Angaben zu klinisch relevanten MID vor, weshalb als Schwellenwert ausschließlich auf 15 % der Skalenspannweite abgestellt wird.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Die Erhebung von UE, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auftreten, ist ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung der Verträglichkeit eines Arzneimittels. Im Allgemeinen ist das Auftreten von UE, insbesondere von schweren und schwerwiegenden UE, für die Patienten unmittelbar erfahrbar und gilt als patientenrelevant.

Operationalisierung/Validität

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, wobei alle Ereignisse berücksichtigt wurden, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation und bis zu 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Die Erfassung der UE in der eingeschlossenen Studie folgte den internationalen Standards. Ein UE war definiert als jegliches neu auftretendes unerwünschtes medizinisches Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation, und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA Version 23.1). Der Schweregrad der UE wurde nach den CTCAE, Version 4.0 des *National Cancer Institute* (NCI) klassifiziert.

Als schwerwiegend wurden UE definiert, auf die unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation das Folgende zutraf:

- Ein SUE war definiert als ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, das
    - zum Tod führte.
    - 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).
    - eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (Ausnahmen wie z. B. die Hospitalisierung

oder deren Verlängerung aufgrund eines vor Studieneintritt geplanten chirurgischen Eingriffs waren im Studienprotokoll definiert).

- in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte.
- eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler darstellte, definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/ Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte (z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff), um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen, potenziell durch das Arzneimittel hervorgerufene Leberinsuffizienz.

- Die vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.

- Darüber hinaus wurde auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder eines arzneimittelinduzierten Leberschadens nach den Vorgaben des Sponsors als SUE betrachtet.

Die Auswertungen umfassen folgende Ereignisse (UE-Hauptkategorien / „Gesamtraten“):

- Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt)
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
- SUE
- Zum Therapieabbruch führende UE („Therapieabbruch wegen UE“)

Darüber hinaus wurden spezifische UE im Rahmen von Zusatzanalysen betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Analyse erfolgte auf Basis der Zeit von der ersten Dosis bis zum ersten UE innerhalb einer jeden Kategorie. Patienten ohne ein relevantes UE wurden 100 Tage nach der letzten Dosis bzw. zum Zeitpunkt des letzten Kontakts („last known date alive“) zensiert, sofern der letzte Kontakt weniger als 100 Tage nach der letzten Dosis verzeichnet wurde.

Gemäß den Vorgaben des G-BA sind erkrankungsbezogene UE (z.B. Progressionen) für die Nutzenbewertung nicht relevant. Aus diesem Grund wurde die Analyse der oben genannten UE-Hauptkategorien um bestimmte Ereignisse bereinigt. Hierzu wurden nach Sichtung aller PT aus der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und

Polypen)“ folgende PT, die als wahrscheinliche Progresse des Ösophaguskarzinoms betrachtet werden, aus den Analysen ausgeschlossen:

- *Cancer pain* (Krebsschmerzen)
- *Lymphangiosis carcinomatosa* (Lymphangiosis carcinomatosa)
- *Malignant ascites* (Maligner Aszites)
- *Malignant neoplasm progression* (Progression einer bösartigen Neubildung)
- *Metastases to central nervous system* (Metastasen im Zentralnervensystem)
- *Metastases to kidney* (Nierenmetastasen)
- *Metastases to meninges* (Hirnhautmetastasen)
- *Metastases to peritoneum* (Bauchfellmetastasen)
- *Matastatic squamous cell carcinoma* (metastasiertes Plattenepithelkarzinom)
- *Oesophageal carcinoma* (Ösophaguskarzinom)
- *Tumour asscociated fever* (Tumor-bedingtes Fieber)
- *Tumour compression* (Tumorkompression)
- *Tumour fistulisation* (Fistulierung des Tumors)
- *Tumour haemorrhage* (Tumorblutung)
- *Tumour pain* (Tumorschmerzen)

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Ereigniszeitanalysen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit)

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde ein zwei-seitiger log-rank-Test mit Stratifizierung nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl der Organe mit Metastasen ($\leq 1, \geq 2$) gemäß IRT verwendet. Das HR mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem (nach o. g. Stratifizierungsfaktoren) stratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung als alleiniger Kovariate (bei OS und UE) bzw. mit Behandlung und dem Ausgangswert als Kovariaten (bei EQ-5D-VAS und FACT-E) 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.

Kontinuierliche Endpunkte (Zusatzanalyse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

Für die Analyse der mittleren Veränderung der Werte gegenüber dem Ausgangswert wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM, *Mixed Model for Repeated Measures*) verwendet. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurde die Mittelwertdifferenz aus dem Modell bestimmt und die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g ermittelt. Weitere Angaben zu diesen Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Datenschnitt

Für die vorliegende Studie CA209-648 wurden bisher folgende Datenschnitte vorgenommen:

- Erster Datenschnitt vom 18. Januar 2021 (Datenbankschluss vom 01. März 2021): präspezifizierte finale Analyse des PFS und Interimanalyse des OS (nachdem für das OS die erforderliche Signifikanzschwelle zur Feststellung der Überlegenheit bei der Interimanalyse erreicht wurde, stellt diese Auswertung auch die finale Analyse des OS dar)

- Zweiter Datenschnitt vom 23. August 2021 (Datenbankschluss vom 04. Oktober 2021): Zusätzlicher Datenschnitt zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens auf Anforderung der Europäischen Arzneimittelagentur

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der zweite Datenschnitt als relevant betrachtet und im Dossier dargestellt. Es handelt sich hierbei zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung um den aktuellsten Datenschnitt, der die bisher längste mögliche Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben bietet.

Analysierte Patientenpopulation

Bezogen auf Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (Zulassungspopulation der Studie) wurden in der Studie folgende zwei Analysepopulationen für Wirksamkeits- bzw. Verträglichkeitsendpunkte definiert:

- Randomisierte Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % („ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %"): Alle randomisierten Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

- Behandelte Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % („Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %"): Alle randomisierten Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Auswertungen der Patientencharakteristika und der Wirksamkeitsendpunkte (einschließlich Fragebögen zu Symptomen und Lebensqualität) beruhen auf der Population der randomisierten Patienten mit positiver PD-L1 TC-Expression („ITT-Population mit PD-L1 TC ≥ 1 %"). Dabei wurden die Patienten in der Behandlungsgruppe ausgewertet, der sie gemäß Randomisierung zugeteilt wurden – unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhielten.

Die Endpunkte der Verträglichkeit beruhen auf der Population der behandelten Patienten mit positiver PD-L1 TC-Expression („Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥1 %“). Dabei wurden die Patienten in der Behandlungsgruppe ausgewertet, in der sie tatsächlich behandelt wurden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von

[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.

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (CA209-648) zugrunde, aus diesem Grund kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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.

Im Folgenden werden neben Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der methodischen Robustheit auch weitere Zusatzanalysen (z. B. alternative Operationalisierungen oder supportive Endpunkte), die im Ergebnisteil präsentiert werden, beschrieben.

Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das OS ist, wie beschrieben, einer der wichtigsten Endpunkte in Studien zu fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, erfordert jedoch eine längere Beobachtungsdauer und kann durch Folgetherapien beeinflusst werden. Aus diesem Grund ist das PFS im Allgemeinen ein weiterer

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

relevanter und wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien. Die EMA benennt als relevante Endpunkte in onkologischen Studien, je nach Krankheitsstadium, neben Heilung und Verlängerung des Überlebens das progressionsfreie bzw. krankheitsfreie Überleben (DFS, *Disease-Free Survival*). Dabei bezeichnet die EMA PFS als patientenrelevanten Endpunkt: „*Prolonged PFS/DFS as such […] is considered to be of benefit to the patient*". [10, 32]

Das PFS (bestimmt mittels verblindetem unabhängigem Bewertungsgremium (BICR, *Blinded Independent Central Review*) wurde definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression nach den *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* Version 1.1 (RECIST v1.1) oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Patienten, die keinen Progress hatten und nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumoruntersuchung zensiert, wobei für die vorliegende Definition auch Erhebungen nach Beginn einer Folgetherapie zur Krebsbehandlung einbezogen wurden. Patienten, die keine Beurteilung des Tumorstatus während der Studie aufwiesen und nicht starben, wurden zum Zeitpunkt ihrer Randomisierung zensiert. Patienten, für die die Tumoruntersuchung zu Studienbeginn fehlte, wurden (ungeachtet der Überlebensdauer) zum Zeitpunkt ihrer Randomisierung zensiert.

Die Auswertung erfolgt anhand von Ereigniszeitanalysen analog zum OS. Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters des PFS im Dossier nicht dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Therapieansprechen: Objektive Ansprechrate (ORR) und Dauer des Ansprechens (DOR)

Die objektive Ansprechrate (ORR, *Objective Response Rate*) 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 [10].

Die ORR war definiert als der Anteil der Patienten, die als bestes Ansprechen (BOR, *Best Overall Response*) ein bestätigtes komplettes Ansprechen (CR, *Complete Response*) oder bestätigtes partielles Ansprechen (PR, *Partial Response*) aufweisen. BOR wurde definiert als das beste Ausmaß des Ansprechens, welches im Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der mittels BICR nach RECIST v1.1 objektiv dokumentierten Progression oder dem Beginn einer Folgetherapie zur Krebsbehandlung (einschließlich Tumor-gerichteter Radiotherapie und Tumor-gerichteter Operation) berichtet wurde, je nachdem, was sich zuerst ereignete. Für Patienten ohne dokumentierte Progression oder ohne Folgetherapie zur Krebsbehandlung wurden alle verfügbaren Messpunkte mit bestätigtem Ansprechen zur Bestimmung der BOR herangezogen. Für Patienten, die die Behandlung nach einer Progression fortführten, wurde BOR auf Basis aller Messpunkte bis zum Zeitpunkt der initialen nach RECIST v1.1 definierten Progression bestimmt.

Die Dauer des Ansprechens (DOR, *Duration of Response*) war 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 wurde, oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Patienten, die keinen

Progress hatten und nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumoruntersuchung vor oder bei Beginn einer Folgetherapie zur Krebsbehandlung zensiert. Die Analyse bezieht ausschließlich Patienten mit einem bestätigten Ansprechen (CR oder PR) ein.

Subgruppenanalysen wurden aufgrund des supportiven Charakters der ORR und der DOR nicht dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Zusatzanalysen für die Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität

Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Verwendung zusätzlicher Schwellenwerte)

EQ-5D-VAS

Ergänzend zur Hauptanalyse (unter Verwendung eines Schwellenwerts von sieben Punkten für eine klinisch relevante Verschlechterung) wurde die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D-VAS jeweils basierend auf einem Schwellenwert von 10 Punkten und 15 Punkten (entsprechend 15 % der Skalenspannweite der EQ-5D-VAS) untersucht. Die Auswertung erfolgte analog zur Hauptanalyse.

FACT-E

Ergänzend zu den Hauptanalysen des FACT-G-Gesamtscores und der zugehörigen Subskalen (jeweils unter Verwendung eines Schwellenwerts von drei Punkten für eine klinisch relevante Verschlechterung) wurde die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der jeweiligen Scores auch basierend auf weiteren Schwellenwerten untersucht. Alle untersuchten Schwellenwerte sind nachfolgend in Tabelle 4-3 dargestellt. Die Auswertungen erfolgten analog zu den Hauptanalysen.

Tabelle 4-3: Berücksichtigte Schwellenwerte für die klinische Relevanz von Verschlechterungen der betrachteten Skalen zum FACT-E

Skala	Skalen-spannweite	Publizierte MIDs (Spanne)[29-31]	15 % der Skalen-spannweite	Untersuchte Schwellenwerte
FACT-E (Gesamtscore)	0-176	-	26,4	**27**
FACT-G (Gesamtscore)	0-108	3-7	16,2	**3**, 7, 17
PWB	0-28	2-3	4,2	2, **3**, 5
SWB	0-28	2-3	4,2	2, **3**, 5
EWB	0-24	2-3	3,6	2, **3**, 4
FWB	0-28	2-3	4,2	2, **3**, 5
FACT-G7 (Gesamtscore)	0-28	-	4,2	**5**
FACT-ECS	0-68	-	10,2	**11**

Der Schwellenwert der Hauptanalyse ist durch Fettdruck gekennzeichnet, alle weiteren Schwellenwerte wurden im Rahmen von Zusatzanalysen untersucht.

ECS: *Esophageal Cancer Subscale*; EWB: Emotionales Wohlbefinden (*Emotional Well-Being*); FACT-E: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*; FACT-G7: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-Item Version*; FWB: Funktionales Wohlbefinden (*Functional Well-Being*); MID: *Minimal Important Difference*; PWB: Körperliches Wohlbefinden (*Physical Well-Being*); SWB: Soziales Wohlbefinden (*Social Well-Being*)

Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)-Analyse

Sowohl für die EQ-5D-VAS als auch für die verschiedenen Skalen zum FACT-E wurde zusätzlich die mittlere Änderung der Scores während der Behandlung mittels MMRM geschätzt. Dabei wurde die Veränderung des jeweiligen Scores als abhängige Variable betrachtet. Behandlung, Visite (als kategorielle Variable), die Interaktion Behandlung*Visite, der Score zu Studienbeginn sowie die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0, 1) und Anzahl Organe mit Metastasen ($\leq 1, \geq 2$) gemäß IRT wurden als feste Effekte verwendet. Visite wurde als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert. Es wurden ausschließlich Behandlungsvisiten mit verfügbaren Werten von mindestens zehn Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt.

Die mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert je Studienarm sowie die entsprechende Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen wurden als least squares means aus dem MMRM ermittelt. Die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g wurde basierend auf den Modellschätzern wie folgt berechnet: Mittelwertdifferenz geteilt durch gepoolte Standardabweichung (SD) multipliziert mit 1 -[3/(4*(Gesamtzahl Patienten -2) -1)].

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 soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann [8].

Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung in den Studienarmen im Behandlungsverlauf basierend auf dem MMRM jeweils graphisch als Lineplot dargestellt.

Für die MMRM-Analysen wurden aufgrund ihres supportiven Charakters keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Zusatzanalysen zur Verträglichkeit

UE von besonderem Interesse (AESI)

Als AESI wurden in der vorliegenden Studie spezifische UE (select AE), spezifische immunvermittelte UE (imUE), sowie weitere UE von besonderem Interesse (OESI) betrachtet.

Die Definition der spezifischen UE, imUE und OESI wird nachfolgend beschrieben. Ihre Analyse und Darstellung erfolgte hinsichtlich jeglicher UE, schwerer UE (CTCAE Grad ≥ 3) sowie SUE jeweils auf Basis der Zeit bis zum ersten entsprechenden Ereignis. Die Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Spezifische UE

Spezifische UE bestehen aus UE mit bestimmten MedDRA PT gemäß einer von BMS geführten Liste, die sich in verschiedene Kategorien einteilt:

- Endokrine UE
- Gastrointestinale UE
- Hepatische UE
- Pulmonale UE
- Renale UE
- UE der Haut
- Hypersensitivität/Infusionsreaktionen

Alle Kategorien umfassen sämtliche zugehörige UE unabhängig vom Vorliegen eines kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation. Die zugrundeliegende PT-Liste wird von BMS vierteljährlich geprüft und entsprechend aktualisiert. Für die Analyse wird die jeweils aktuelle Version zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses zugrunde gelegt.

Spezifische imUE

Spezifische imUE beinhalten UE bzw. UE-Gruppen mit bestimmten MedDRA PT, wobei ausschließlich UE einbezogen wurden, die mit einer immunmodulatorischen Therapie behandelt werden mussten (mit Ausnahme der endokrinen Ereignisse, zu deren Handhabung häufig keine immunmodulatorische Therapie erforderlich ist):

- Diarrhoe/Kolitis
- Hepatitis
- Hypersensitivität
- Nierenfunktionsstörung
- Pneumonitis
- Hautausschlag
- Endokrine Ereignisse:
    - Nebenniereninsuffizienz
    - Diabetes mellitus

- Hyperthyreose
- Hypophysitis
- Hypothyreose/Thyreoiditis

Das Vorliegen eines kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation wird nicht vorausgesetzt. Die zugrundeliegende PT-Liste zur Identifikation und Einteilung der imUE wird von BMS vierteljährlich geprüft und entsprechend aktualisiert. Für die Analyse wird die jeweils aktuelle Version zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses zugrunde gelegt.

OESI

OESI bestehen aus UE mit bestimmten MedDRA PT gemäß einer von BMS geführten Liste, die sich in verschiedene Kategorien einteilt:

- Demyelinisierung
- Enzephalitis
- Graft-versus-Host-Erkrankung
- Guillain-Barre-Syndrom
- Myokarditis
- Myasthenisches Syndrom
- Myositis/Rhabdomyolyse
- Pankreatitis
- Uveitis

Alle Kategorien umfassen sämtliche zugehörigen Ereignisse unabhängig vom Vorliegen eines kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation. Die zugrundeliegende PT-Liste wird von BMS vierteljährlich geprüft und entsprechend aktualisiert. Für die Analyse wird die jeweils aktuelle Version zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses zugrunde gelegt.

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

Auf SOC/PT-Ebene erfolgte für jegliche UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) sowie SUE eine Analyse auf Basis der Zeit bis zum ersten entsprechenden Ereignis (inkl. Progress). Die Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G dargestellt. Für zum Therapieabbruch führende Ereignisse werden deskriptive Inzidenzen auf SOC/PT-Ebene im separaten Anhang 4-G präsentiert.

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.

In der Studie CA209-648 wurden gemäß statistischem Analyseplan (SAP) für ausgewählte Endpunkte Subgruppenanalysen festgelegt (teilweise hinsichtlich unterschiedlicher Merkmale bzw. mit unterschiedlichen Trennpunkten). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung sämtlicher geplanter Subgruppenmerkmale durchgeführt. Die betrachteten Subgruppen sind in nachfolgender Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Betrachtete Subgruppenmerkmale und Trennpunkte

Subgruppenmerkmal	**Trennpunkte**
Alter[(1)]	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre ≥ 75 Jahre

Subgruppenmerkmal	**Trennpunkte**
Geschlecht	Männer Frauen
Ethnizität	Asiatisch Nicht-Asiatisch
Region (Stratifizierungsfaktor, gemäß eCRF)	Ostasien (Japan, Korea, Taiwan) Restliches Asien (China, Hong Kong, Singapur) Rest der Welt
Region	Asien Nicht-Asien
ECOG PS (Stratifizierungsfaktor, gemäß eCRF)	0 1
Gewicht	< 60 kg ≥ 60 kg
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	Stadium I Stadium II Stadium III Stadium IV
Histologischer Grad bei Erstdiagnose	GX G1 G2 G3 G4 Nicht näher angegeben
Histologie bei Erstdiagnose	Plattenepithelkarzinom Adenosquamöses Karzinom[3] Andere
Lokalisation der Erkrankung bei Erstdiagnose	Oberer thorakaler Abschnitt Mittlerer thorakaler Abschnitt Unterer thorakaler Abschnitt Gastroösophagealer Übergang
Krankheitsstatus bei aktueller Diagnose	Rezidiviert – lokoregionär Rezidiviert – Fernmetastase *De novo* metastasiert Nicht resezierbar fortgeschritten
Raucherstatus	Aktuell/Früher Nie/unbekannt
Alkoholkonsum	Aktuell/Früher Nie/unbekannt
Anzahl an Organen mit Metastasen (Stratifizierungsfaktor, gemäß IRT)	≤ 1 ≥ 2

Subgruppenmerkmal	Trennpunkte
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	< 1 Jahr 1 Jahr bis < 3 Jahre 3 Jahre bis < 5 Jahre ≥ 5 Jahre
Vorherige Operation (ausgenommen Biopsie)	Ja Nein
Vorherige Radiotherapie	Ja Nein
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 5 %(2)	< 5 % ≥ 5 %
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 10 %(2)	< 10 % ≥ 10 %
PD-L1 CPS, Trennpunkt 1	< 1 ≥ 1
PD-L1 CPS, Trennpunkt 5	< 5 ≥ 5
PD-L1 CPS, Trennpunkt 10	< 10 ≥ 10

(1) Die SAP festgelegte Einteilung der Subgruppen nach Alter für OS und PFS (< 65 Jahre, ≥ 65 bis < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre, ≥ 65 Jahre) sowie UE (< 65 Jahre, 65 bis < 75 Jahre, 75 bis < 85 Jahre, ≥ 85 Jahre, ≥ 75 Jahre, ≥ 65 Jahre) wurde im vorliegenden Dossier durch eine einheitliche Einteilung ohne Überschneidung der Subgruppen ersetzt. Die Subgruppe ≥ 85 Jahre umfasst ausschließlich 3 Patienten und wurde deshalb nicht übernommen.

(2) Die im SAP zusätzlich festgelegte Subgruppenanalyse nach Tumorzell-PD-L1-Expression mit Trennpunkt 1 % wurde vor dem Hintergrund der in der Nutzenbewertung betrachteten Teilpopulation der Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % nicht berücksichtigt.

(3) Eingeschlossene Patienten mussten ein histologisch bestätigtes Plattenepithelkarzinom oder ein adenosquamöses Karzinom (mit vorwiegender Plattenepithel-Differenzierung) des Ösophagus vorweisen

CPS: *Combined Positive Score*; ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; eCRF: Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*); IRT: *Interactive Response Technology;* PD-L1*: Programmed Death-Ligand 1;* SAP: Statistischer Analyseplan

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung

Die Trennpunkte der Subgruppen waren a priori im Studienprotokoll bzw. im statistischen Analyseplan definiert und orientieren sich an üblichen Einteilungen im Anwendungsgebiet.

Methodik der Subgruppenanalysen

Zur Identifikation potenzieller Effektmodifikatoren wurde für die betrachteten Ereigniszeitanalysen ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal verwendet.

Subgruppen mit weniger als zehn Patienten (bezogen auf beide betrachteten Studienarme zusammengenommen) wurden bei der Durchführung der Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt. Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen für einen Endpunkt in Bezug auf ein bestimmtes Merkmal nur dann durchgeführt, wenn mindestens eine der entsprechenden Subgruppen bei dem jeweiligen Endpunkt mindestens zehn Ereignisse umfasste (vgl. Angaben Abschnitt 4.3.1.3.2).

Interpretation der Ergebnisse der 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. Zudem sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann sehr vorsichtig zu interpretieren, wenn die Patientenzahlen in den Subgruppen ungleich zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind bzw. wenn eine bestimmte Subgruppe in einem Behandlungsraum nur sehr wenige Patienten umfasst. Die Ableitung separater Nutzenaussagen für Subgruppen allein auf Basis signifikanter Interaktionstests wäre daher mit hoher Unsicherheit behaftet und wird von BMS nicht als adäquat betrachtet. Neben dem Interaktionstest sollte immer auch die medizinische oder (patho-) physiologische Plausibilität der Subgruppenergebnisse geprüft und in der Bewertung berücksichtigt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

[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.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

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

[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *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.*

Mit der Studie CA209-648 stand direkt-vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Somit wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
CA209-648 CheckMate 648 NCT03143153 EU-CTR: 2016-001514-20	ja	ja	laufend	06/2017-geplant 08/2024 1. Datenschnitt: 18. Januar 2021 2. Datenschnitt 23. August 2021	• Nivolumab + Ipilimumab • Nivolumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil • Cisplatin + 5-Fluorouracil

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-5 geben den Stand vom 15. März 2022 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: 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.

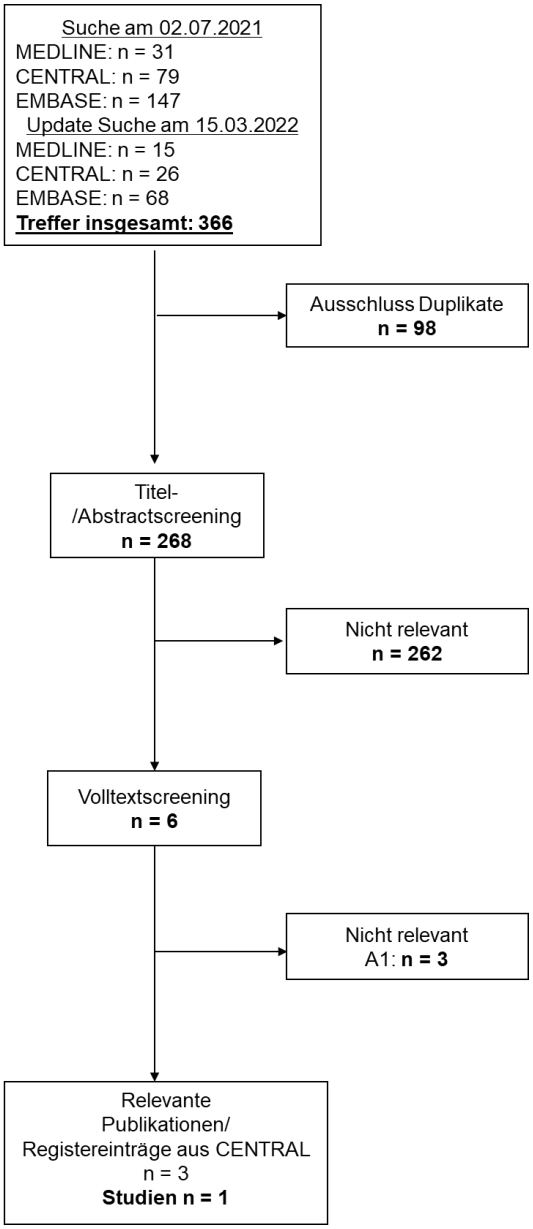

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 02.07.2021 und ein Update davon am 15.03.2022. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über ProQuest® Dialog® sowie in CENTRAL ergab insgesamt 366 Treffer, davon waren 98 Dubletten. Die verbleibenden 268 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. Die Studie CA209-648 (CheckMate 648) wurde als relevante Studie identifiziert, die übrigen Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-2).

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 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnis-datenbank 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)
CA209-648 CheckMate 648 NCT03143153 EU-CTR: 2016-001514-20	Clinicaltrials.gov [33] EU-CTR [34] ICTRP [35-37]	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 4-7 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 4-7 geben den Stand vom 15. März 2022 wieder.

Über das Suchportal der EMA oder AMIce konnten bei der Suche am 15. März 2022 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder der Studienbericht identifiziert werden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) 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 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)**
CA209-648 CheckMate 648	Nicht zutreffend.	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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 Suche auf der Internetseite des G-BA am 15. März 2022 ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevante Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie CA209-648 (CheckMate 648).

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 4-9: 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])**	**Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CA209-648 CheckMate 648 NCT03143153 EU-CTR: 2016-001514-20	ja	ja	nein	ja [7]	ja [33-39]	ja [40]

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; weitere patientenrelevante Endpunkte
CA209-648	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III, 3-armig	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus; Erstlinientherapie	Nivolumab + Ipilimumab (n = 325) Nivolumab + Chemotherapie (n = 321) Chemotherapie (n = 324) Teilpopulation mit PD-L1 TC ≥ 1 %[a]: Nivolumab + Ipilimumab (n = 158) Nivolumab + Chemotherapie (n = 158) Chemotherapie (n = 157)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung, Studienende oder bis zu 24 Monate Behandlung mit Nivolumab bei Patienten ohne Progression der Erkrankung Beobachtung[b]: Endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende 1. Datenschnitt vom 18. Januar 2021 2. Datenschnitt vom 23. August 2021	187 Studienzentren in 26 Ländern (Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Österreich, Peru, Polen, Südkorea, Tschechische Republik, Rumänien, Russland, Singapur, Spanien, Taiwan, Türkei, USA und Vereinigtes Königreich) Beginn: 29. Juni. 2017 Geplantes Ende: 16. August 2024	**Primärer Endpunkt:** OS bei Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % PFS erfasst durch BICR bei Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % **Sekundäre Endpunkte:** OS bei allen randomisierten Patienten PFS erfasst durch BICR bei allen randomisierten Patienten ORR erfasst durch BICR (bei allen randomisierten Patienten und Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) **Verträglichkeit:** UE **Explorative Endpunkte:** Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D-3L, FACT-E)

a: Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

b: Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 4-15 beschrieben

BICR: *Blinded Independent Central Review*; EQ-5D-3L: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Level Version;* FACT-E: *Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophageal*; ORR: Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*); OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1;* PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie(n) (*Randomized Controlled Trial[s]*); *TC:* Tumorzellen *(TumorCells);* UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nivolumab + Chemotherapie	Chemotherapie	Vorbehandlung
CA209-648	Nivolumab 240 mg Nivolumab i.v. alle zwei Wochen + Fluorouracil 800 mg/m² Fluorouracil i.v. von Tag eins bis Tag fünf + Cisplatin 80 mg/m² Cisplatin an Tag eins eines vierwöchigen Zyklus Ein Behandlungszyklus dauerte vier Wochen Dosisreduktion: In der vorliegenden Studie gab es keine Kriterien für eine Dosisreduktion von Nivolumab. Dosisreduktionen für Fluorouracil und Cisplatin bei Auftreten von UE nach festgelegten Schemata.	Fluorouracil 800 mg/m² Fluorouracil i.v. von Tag eins bis Tag fünf + Cisplatin 80 mg/m² Cisplatin an Tag eins Ein Behandlungszyklus dauerte vier Wochen Dosisreduktion: Dosisreduktionen für Fluorouracil und Cisplatin bei Auftreten von UE nach festgelegten Schemata.	Nivolumab Prämedikation mit Paracetamol oder Diphenhydramin bei Auftreten von infusionsbedingten UE empfohlen. Dexamethason ist als Prämedikation im Nivolumab + Chemotherapie-Arm während der platinhaltigen Chemotherapie erlaubt Chemotherapie Hydrierung vor und nach der Behandlung mit Cisplatin und Verabreichung von Mannitol nach der Behandlung mit Cisplatin nach lokalen Standards. Prämedikation für die Gabe der Chemotherapie nach lokalen Standards, u.a. mit Antiemetika wie Dexamethason und 5-HT_3-Rezeptorantagonisten Beim vorzeitigen Absetzen von Nivolumab konnte die Chemotherapie fortgesetzt werden und umgekehrt.

5-HT: 5-Hydroxytryptamin; i.v.: Intravenös; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

CA209-648	**Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)**	**Chemotherapie (N = 157)**	**Total (N = 315)**
Alter [Jahre]			
Mittelwert (SD)	62,9	63,4	-
Median	63,5	64,0	-
Min – Max	40 - 85	26 - 81	-
Altersgruppe [n (%)]			
< 65 Jahre	83 (52,5)	82 (52,2)	165 (52,4)
≥ 65 bis < 75 Jahre	59 (37,3)	60 (38,2)	119 (37,8)
≥ 75 Jahre	16 (10,1)	15 (9,6)	31 (9,8)
Geschlecht [n (%)]			
Männer	125 (79,1)	131 (83,4)	256 (81,3)
Frauen	33 (20,9)	26 (16,6)	59 (18,7)
Ethnizität [n (%)]			
Asiatisch	116 (73,4)	113 (72,0)	229 (72,7)
Nicht-Asiatisch	42 (26,6)	44 (28,0)	86 (27,3)
Ethnizität (detailliert) [n (%)]			
Kaukasisch	38 (24,1)	38 (24,2)	76 (24,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (0,6)	3 (1,9)	4 (1,3)
Asiatisch-Indisch	2 (1,3)	1 (0,6)	3 (1,0)
Chinesisch	38 (24,1)	37 (23,6)	75 (23,8)
Japanisch	62 (39,2)	65 (41,4)	127 (40,3)
Asiatisch (Andere)	14 (8,9)	10 (6,4)	24 (7,6)
Andere	3 (1,9)	3 (1,9)	6 (1,9)
Region (Stratifizierungsfaktor gemäß eCRF) [n (%)]			
Ostasien (Japan, Korea, Taiwan)	90 (57,0)	90 (57,3)	180 (57,1)
Restliches Asien (China, Hong Kong, Singapur)	24 (15,2)	23 (14,6)	47 (14,9)
Rest der Welt	44 (27,8)	44 (28,0)	88 (27,9)
Region [n (%)]			
Asien	114 (72,2)	113 (72,0)	227 (72,1)
Nicht-Asien	44 (27,8)	44 (28,0)	88 (27,9)

CA209-648	Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)	Chemotherapie (N = 157)	Total (N = 315)
ECOG-PS (Stratifizierungsfaktor gemäß eCRF) [n (%)]			
0	71 (44,9)	70 (44,6)	141 (44,8)
1	87 (55,1)	85 (54,1)	172 (54,6)
Nicht berichtet	0	2 (1,3)	2 (0,6)
Gewicht [kg]			
< 60 kg	92 (58,2)	83 (52,9)	175 (55,6)
≥ 60 kg	66 (41,8)	74 (47,1)	140 (44,4)
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose [n (%)]			
Stadium I	10 (6,3)	5 (3,2)	15 (4,8)
Stadium II	16 (10,1)	6 (3,8)	22 (7,0)
Stadium III	35 (22,2)	49 (31,2)	84 (26,7)
Stadium IV	97 (61,4)	97 (61,8)	194 (61,6)
Histologischer Grad bei Erstdiagnose [n (%)]			
GX	15 (9,5)	14 (8,9)	29 (9,2)
G1	10 (6,3)	8 (5,1)	18 (5,7)
G2	62 (39,2)	56 (35,7)	118 (37,5)
G3	34 (21,5)	40 (25,5)	74 (23,5)
G4	0	0	0
Nicht näher angegeben	37 (23,4)	39 (24,8)	76 (24,1)
Histologie bei Erstdiagnose [n (%)]			
Plattenepithelkarzinom	156 (98,7)	155 (98,7)	311 (98,7)
Adenosquamöses Karzinom*	2 (1,3)	2 (1,3)	4 (1,3)
Lokalisation der Erkrankung bei Erstdiagnose [n (%)]			
Oberer thorakaler Abschnitt	37 (23,4)	29 (18,5)	66 (21,0)
Mittlerer thorakaler Abschnitt	55 (34,8)	58 (36,9)	113 (35,9)
Unterer thorakaler Abschnitt	52 (32,9)	61 (38,9)	113 (35,9)
Gastroösophagealer Übergang	14 (8,9)	9 (5,7)	23 (7,3)
TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose (Tumor) [n (%)]			
TX	25 (15,8)	20 (12,7)	45 (14,3)
T0	0	0	0
TIS	1 (0,6)	0	1 (0,3)
T1	15 (9,5)	7 (4,5)	22 (7,0)
T2	11 (7,0)	11 (7,0)	22 (7,0)
T3	73 (46,2)	86 (54,8)	159 (50,5)
T4	31 (19,6)	29 (18,5)	60 (19,0)
Unbekannt	2 (1,3)	4 (2,5)	6 (1,9)

CA209-648	Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)	Chemotherapie (N = 157)	Total (N = 315)
TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose (Lymphknoten) [n (%)]			
NX	20 (12,7)	20 (12,7)	40 (12,7)
N0	22 (13,9)	12 (7,6)	34 (10,8)
N1	32 (20,3)	45 (28,7)	77 (24,4)
N2	41 (25,9)	45 (28,7)	86 (27,3)
N3	40 (25,3)	29 (18,5)	69 (21,9)
Unbekannt	3 (1,9)	6 (3,8)	9 (2,9)
TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose (Metastasen) [n (%)]			
MX	1 (0,6)	0	1 (0,3)
M0	59 (37,3)	60 (38,2)	119 (37,8)
M1	98 (62,0)	97 (61,8)	195 (61,9)
Unbekannt	0	0	0
Krankheitsstatus [n (%)]			
Rezidiviert – lokoregionär	13 (8,2)	14 (8,9)	27 (8,6)
Rezidiviert – Fernmetastase	40 (25,3)	27 (17,2)	67 (21,3)
De novo metastasiert	86 (54,4)	89 (56,7)	175 (55,6)
Nicht resezierbar fortgeschritten	19 (12,0)	27 (17,2)	46 (14,6)
Raucherstatus [n (%)]			
Aktuell/Früher	125 (79,1)	119 (75,8)	244 (77,5)
Nie/Unbekannt	33 (20,9)	38 (24,2)	71 (22,5)
Alkoholkonsum [n (%)]			
Aktuell/Früher	117 (74,1)	123 (78,3)	240 (76,2)
Nie/Unbekannt	41 (25,9)	34 (21,7)	75 (23,8)
Anzahl an Organen mit Metastasen (Stratifizierungsfaktor gemäß IRT) [n (%)]			
≤ 1	81 (51,3)	79 (50,3)	160 (50,8)
≥ 2	77 (48,7)	78 (49,7)	155 (49,2)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [n (%)]			
< 1 Jahr	116 (73,4)	126 (80,3)	242 (76,8)
1 Jahr bis < 3 Jahre	32 (20,3)	22 (14,0)	54 (17,1)
3 Jahre bis < 5 Jahre	9 (5,7)	4 (2,5)	13 (4,1)
≥ 5 Jahre	1 (0,6)	5 (3,2)	6 (1,9)

CA209-648	Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)	Chemotherapie (N = 157)	Total (N = 315)
Zeit zwischen Randomisierung und erster Dosis der Studienmedikation [n (%)]			
≤ 3 Tage	115 (72,8)	112 (71,3)	227 (72,1)
4 Tage bis 5 Tage	36 (22,8)	32 (20,4)	68 (21,6)
6 Tage bis 7 Tage	2 (1,3)	1 (0,6)	3 (1,0)
8 Tage bis 14 Tage	2 (1,3)	0	2 (0,6)
15 Tage bis 21 Tage	0	0	0
> 21 Tage	0	0	0
Nicht berichtet oder nicht behandelt	3 (1,9)	12 (7,6)	15 (4,8)
Vorherige Operation (ausgenommen Biopsie) [n (%)]			
Ja	48 (30,4)	38 (24,2)	86 (27,3)
Nein	110 (69,6)	119 (75,8)	229 (72,7)
Vorherige Radiotherapie [n (%)]			
Ja	30 (19,0)	28 (17,8)	58 (18,4)
Nein	128 (81,0)	129 (82,2)	257 (81,6)
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 10 % [n (%)]			
< 10 %	56 (35,4)	60 (38,2)	116 (36,8)
≥ 10 %	102 (64,6)	97 (61,8)	199 (63,2)
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 5 % [n (%)]			
< 5 %	38 (24,1)	42 (26,8)	80 (25,4)
≥ 5 %	120 (75,9)	115 (73,2)	235 (74,6)
PD-L1 CPS, Trennpunkt 10 [n (%)]			
< 10	55 (34,8)	54 (34,4)	109 (34,6)
≥ 10	96 (60,8)	100 (63,7)	196 (62,2)
Unbestimmt	2 (1,3)	0	2 (0,6)
Nicht berichtet	5 (3,2)	3 (1,9)	8 (2,5)
PD-L1 CPS, Trennpunkt 5 [n (%)]			
< 5	19 (12,0)	24 (15,3)	43 (13,7)
≥ 5	132 (83,5)	130 (82,8)	262 (83,2)
Unbestimmt	2 (1,3)	0	2 (0,6)
Nicht berichtet	5 (3,2)	3 (1,9)	8 (2,5)
PD-L1 CPS, Trennpunkt 1 [n (%)]			
< 1	3 (1,9)	3 (1,9)	6 (1,9)
≥ 1	148 (93,7)	151 (96,2)	299 (94,9)
Unbestimmt	2 (1,3)	0	2 (0,6)
Nicht berichtet	5 (3,2)	3 (1,9)	8 (2,5)

CA209-648	Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)	Chemotherapie (N = 157)	Total (N = 315)
Datenschnitt: 23. August 2021 *Eingeschlossene Patienten mussten ein histologisch bestätigtes Plattenepithelkarzinom oder ein adenosquamöses Karzinom (mit vorwiegender Plattenepithel-Differenzierung) des Ösophagus vorweisen CPS: *Combined Positive Score*; eCRF: Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*); ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;* IRT: *Interactive Response Technology;* Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*; SD: Standardabweichung; TNM: Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen.			

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.

Studie CA209-648 (CheckMate 648)

Studiendesign

CA209-648 ist eine randomisierte, offene, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin) im Vergleich zu Chemotherapie (Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin) bei erwachsenen (≥ 18 Jahre) Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Erstlinienbehandlung. Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf einen der drei folgenden Arme randomisiert (Arme A, B und C):

- Arm A: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
- Arm B: Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie
- Arm C: Chemotherapie

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Kriterien:

1) Tumorzell-PD-L1-Expression: ≥ 1 % vs. < 1 % (einschließlich unbestimmt)
2) Region: Ostasien (Japan, Korea, Taiwan) vs. restliches Asien (China, Hong Kong, Singapur) vs. Rest der Welt
3) ECOG PS: 0 vs. 1
4) Anzahl an Organen mit Metastasen: ≤ 1 vs. ≥ 2

Studienziel / Fragestellung

Das Ziel der Studie war der Vergleich des Gesamtüberlebens und des Progressionsfreien Überlebens zwischen der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) und Chemotherapie (Arm C) sowie zwischen Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (Arm B) und Chemotherapie (Arm C).

Patientenrelevante Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden bzw. werden in der Studie erhoben:

- Gesamtüberleben als primärer Endpunkt
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E
- Verträglichkeit – unerwünschte Ereignisse

Patientenpopulation

Die Studienpopulation der Studie CA209-648 umfasst erwachsene Patienten mit einem nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Erstlinienbehandlung. Dies entspricht somit dem hier relevanten Anwendungsgebiet, Patienten, für die keine kurativen Therapieansätze zur Verfügung stehen. Der ECOG-PS musste zu Studienbeginn bei 0 oder 1 liegen.

Interventionen

Im Nivolumab + Ipilimumab-Arm der Studie erhielten die Patienten 3 mg/kg Nivolumab alle zwei Wochen und 1 mg/kg Ipilimumab alle sechs Wochen als intravenöse Infusion.

Im Nivolumab + Chemotherapie-Arm der Studie erhielten die Patienten 240 mg Nivolumab alle zwei Wochen als intravenöse Infusion und 800 mg/m^2 Fluorouracil von Tag 1 bis Tag 5 als Dauerinfusion und 80 mg/m^2 Cisplatin intravenös an Tag 1 eines vierwöchigen Behandlungszyklus.

Im Kontrollarm erhielten die Patienten eine Therapie mit 800 mg/m^2 Fluorouracil von Tag 1 bis Tag 5 als Dauerinfusion und 80 mg/m^2 Cisplatin intravenös an Tag 1 eines vierwöchigen Behandlungszyklus.

Die Behandlung wurde fortgesetzt bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einwilligungserklärung. Nivolumab konnte bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Krankheitsprogression verabreicht werden.

Laut Studienprotokoll schloss sich nach der Behandlungsphase eine Nachbeobachtungsphase an, in welcher weiterhin Daten zum Überlebensstatus, unerwünschten Ereignissen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst wurden. Der Überlebensstatus wurde weiterhin alle sechs Wochen abgefragt. Unerwünschte Ereignisse wurden bis zu 100 Tage nach der letzten Dosis der jeweiligen Studienmedikation erfasst. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden während der Nachbeobachtungsphase alle zwölf Wochen erfragt. Eine Übersicht über die geplante Nachbeobachtung der Endpunkte findet sich in nachfolgender Tabelle.

Tabelle 4-13: Übersicht über die geplante Nachbeobachtungsdauer in der Studie CA209-648

Studie **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
CA209-648	
Mortalität: Gesamtüberleben (OS)	FU1 und FU2 sowie danach mindestens alle 3 Monate (± 14 Tage) bis zum Tod Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens 12 Monate
Morbidität: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	FU1 und FU2
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E	FACT-E: FU1 und FU2; FACT-G7 und ECS: FU1 und FU2 sowie danach alle 3 Monate (± 14 Tage) bis zum Tod
Verträglichkeit: UE	bis mindestens100 Tage nach Ende der Behandlung
FU1: Follow-Up Visite 1, 30 (± 7) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation FU2: Follow-Up Visite 2, 84 (± 7) Tage nach FU1 ECS: *Esophageal Cancer Subscale*; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*- Visuelle Analogskala; FACT-E: *Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophageal*; FACT-G7: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-item version*; FU: *Follow-Up;* ORR*: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate*); OS: Gesamtüberleben *(Overall Survival*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)	

Datenschnitte

Für die vorliegende Studie CA209648 wurden bisher folgende Datenschnitte vorgenommen:

- Erster Datenschnitt vom 18. Januar 2021 (Datenbankschluss vom 01. März 2021): präspezifizierte finale Analyse des PFS und Interimanalyse des OS (nachdem für das OS die erforderliche Signifikanzschwelle zur Feststellung der Überlegenheit bei der Interimanalyse erreicht wurde, stellt diese Auswertung die finale Analyse des OS dar)

- Zweiter Datenschnitt vom 23. August 2021 (Datenbankschluss vom 04. Oktober 2021): Zusätzlicher Datenschnitt zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens auf Anforderung der EMA.

Die Ergebnisse im vorliegenden Dossier basieren auf dem zweiten Datenschnitt, da dieser für die Nutzenbewertung als relevant betrachtet wird. Es handelt sich hierbei zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung um den aktuellsten Datenschnitt, der die bisher längste mögliche Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben bietet.

Studienergebnisse

Eingeschlossene Patienten

Der Einschluss von Patienten begann am 29. Juni 2017 und endete am 23. Dezember 2019. Insgesamt wurden 970 Patienten randomisiert (ITT-Population):

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: N = 325 (ITT-Population), von denen N = 322 wie vorgesehen behandelt wurden (Safety-Population)
- Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie: N = 321 (ITT-Population), von denen N = 310 wie vorgesehen behandelt wurden (Safety-Population)
- Chemotherapie: N = 324 (ITT-Population), von denen N = 304 wie vorgesehen behandelt wurden (Safety-Population)

Insgesamt 34 der randomisierten Patienten erhielten nachfolgend keine Behandlung, N = 3 im Nivolumab + Ipilimumab-Arm, N = 11 im Nivolumab + Chemotherapie-Arm und N = 20 im Chemotherapie-Arm.

Eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % wiesen insgesamt 473 (49 %) der randomisierten Patienten auf:

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: N = 158 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %), von denen alle N = 158 wie vorgesehen behandelt wurden (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)
- Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie: N = 158 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %), von denen N = 155 wie vorgesehen behandelt wurden (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)
- Chemotherapie: N = 157 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %), von denen N = 145 wie vorgesehen behandelt wurden (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Relevante Teilpopulation

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT Cisplatin in Kombination mit 5-FU im vorliegenden Anwendungsgebiet sind ausschließlich Patienten im Nivolumab + Chemotherapie-Arm und im Chemotherapie-Arm relevant, die der Zulassung entsprechend eine PD-L1 TC ≥ 1 % aufweisen. Nachfolgend werden im vorliegenden Modul 4S dementsprechend ausschließlich Ergebnisse für die beiden relevanten Studienarme in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % dargestellt.

Baseline-Charakteristika (relevante Teilpopulation)

In den beiden für dieses Modul relevanten Behandlungsarmen der Studie CA209-648 waren die Patienten hinsichtlich der demografischen Parameter und weiterer Charakteristika hinreichend vergleichbar.

Sowohl das mediane Alter als auch der Altersbereich der eingeschlossenen Patienten waren sehr ähnlich (Nivolumab + Chemotherapie-Arm: Median = 63,5 Jahre [Min – Max: 40 – 85 Jahre]; Kontrollarm: Median = 64 Jahre [Min – Max: 26 – 81 Jahre]). In beiden Armen waren die Patienten überwiegend männlich (79 % bzw. 83 %). Die Patienten im Nivolumab + Chemotherapie-Arm waren zu 73 % asiatischer Herkunft, 24 % waren Kaukasier. Im Kontrollarm betrug der Anteil an Patienten mit asiatischer Herkunft 72 % und 24 % der Patienten waren Kaukasier.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale waren die Patienten unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie und die Patienten im Kontrollarm ebenfalls hinreichend vergleichbar:

- Der Anteil an Patienten mit ECOG-PS 1 betrug 55 % im Nivolumab + Chemotherapie-Arm und 54 % im Kontrollarm.

- Die Mehrheit der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im metastasierten Stadium (61 % im Nivolumab + Chemotherapie-Arm bzw. 62 % im Kontrollarm).

- Etwas mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Armen wies eine *de novo* metastasierte Erkrankung auf (54 % im Nivolumab + Chemotherapie-Arm bzw. 57 % im Kontrollarm) und 25 % der Patienten im Nivolumab + Chemotherapie-Arm und 17 % der Patienten im Kontrollarm wiesen ein Rezidiv in Form von Fernmetastasen auf.

- Die Patienten im Nivolumab + Chemotherapie-Arm bzw. im Kontrollarm waren zu 79 % bzw. 76 % aktuelle oder frühere Raucher und hatten zu 74 % bzw. 78 % aktuell oder früher Alkohol konsumiert.

- Der Anteil an Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs bei Erstdiagose betrug im Nivolumab + Chemotherapie-Arm 9 % und im Kontrollarm 6 %. Der Primärtumor ist bei den Patienten der Studie CA209-648 in beiden Armen somit überwiegend im intrathorakalen Bereich des Ösophagus lokalisiert, hauptsächlich im unteren thorakalen Abschnitt (33 % bzw. 39 %).

- Die Mehrheit der Patienten in beiden Armen hatte keine vorherige Operation (ausgenommen eine Biopsie) erhalten (70 % im Nivolumab + Chemotherapie-Arm bzw. 76 % im Kontrollarm). Auch eine Radiotherapie wurde bei den meisten Patienten nicht durchgeführt (81 % im Nivolumab + Chemotherapie-Arm bzw. 82 % im Kontrollarm).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer (relevante Teilpopulation)

Beim vorliegenden Datenschnitt befanden sich im Nivolumab + Chemotherapie-Arm noch 2 % der Patienten und im Kontrollarm keine Patienten mehr unter Behandlung mit der Studientherapie. Die mediane Behandlungsdauer der Patienten betrug 6 Monate im Nivolumab + Chemotherapie-Arm und 3 Monate im Kontrollarm. Von den behandelten Patienten befanden sich weiterhin 20 % im Nivolumab + Chemotherapie-Arm und 8 % im Kontrollarm in der Studie unter Beobachtung. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 15 Monate bzw. 9 Monate.

Tabelle 4-14: Übersicht über die Behandlungsdauer in der Studie CA209-648 (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

	Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)	**Chemotherapie (N = 145)**
Behandlungsdauer (Monate)[(1)]		
Mittelwert	7,85	3,64
Min – Max	0,1 – 30,6	0,0 – 17,2
Median	5,95	2,96
Behandlung andauernd [n (%)]		
Insgesamt	3 (1,9)	0
Studienteilnahme andauernd [n (%)]		
Insgesamt	31 (20,0)	12 (8,3)
Datenschnitt: 23. August 2021 (1) Zeit von der ersten bis zur letzten Dosis Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten		

Tabelle 4-15: Übersicht über die Beobachtungsdauer in der Studie CA209-648 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

	Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)	**Chemotherapie (N = 157)**
Beobachtungsdauer (Monate)[(1)]		
Mittelwert	16,11	11,18
Min – Max	0,6 – 39,8	0,0 – 43,1
Median	14,75	8,57
Datenschnitt: 23. August 2021 (1) Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Kontakt bzw. bis zum Tod des Patienten. Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten		

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-648 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der relevanten Teilpopulation auf den deutschen Versorgungskontext wurde nachfolgend sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie als auch auf krankheitsspezifische Kriterien hin bewertet.

In Deutschland erkranken Männer dreimal häufiger als Frauen an einem Ösophaguskarzinom und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren [41]. In der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-648 waren die Patienten zum überwiegenden Teil männlich (81 %) und das mediane Alter betrug 63,5 Jahre (Nivolumab + Chemotherapie-Arm) bzw. 64 Jahre (Chemotherapie-Arm), wobei mehr als ein Drittel der Patienten über 65 Jahre alt war. Die Patienten waren zu 73 % asiatischer Herkunft und zu 24 % Kaukasier. Aufgrund der biologischen Eigenschaften des Tumors wird ein vergleichbares Ansprechen zwischen asiatischen und kaukasischen Patienten erwartet [42-45].

Laut Robert Koch-Institut (RKI) sind Alkohol- und Tabakkonsum die wichtigsten Risikofaktoren für ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Deutschland. In die relevante Teilpopulation der Studie CA209-648 wurden mehrheitlich Patienten eingeschlossen, die aktuell oder früher Alkohol konsumierten (76 %) und/oder aktuelle oder frühere Raucher waren (78 %). [41]

Die Mehrheit der Patienten wies einen Befall der Lymphknoten auf, im Stadium N0 befanden sich 11 % der Patienten. Laut einer Studie von Kantar Health über die Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Deutschland zeigte sich ein ähnlicher Befund; 12 % der Patienten wiesen keine befallenen Lymphknoten auf [3].

Wie in den Leitlinien empfohlen, erhielten in Deutschland, laut einer Auswertung von Kantar Health im Jahr 2018, 72,1 % der Patienten mit Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie (ESCC, *Esophageal Squamous Cell Carcinoma*) eine Behandlung mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie in der ersten Therapielinie (1L) des fortgeschrittenen bzw. metastasierten ESCC. Die restlichen 26,4 % der Patienten erhielten eine fluoropyrimidin- oder platinbasierte Therapie (Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel) bzw. Docetaxel als Monotherapie (1,5 %) [3]. Der Kontrollarm der Studie bildet somit die häufigste Therapie im den deutschen Versorgungskontext ab.

Unter Berücksichtigung dieser Parameter, im Speziellen der guten Vergleichbarkeit des Erkrankungsalters, der Verteilung männlicher / weiblicher Patienten, der Verteilung der krankheitsspezifischen Patientencharakteristika und der Gabe der Standardtherapie im Kontrollarm, ist davon auszugehen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-648	ja	ja	nein	Nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer IRT durchgeführt. Die Studie wurde nicht verblindet, die fehlende Verblindung wurde bei der Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene berücksichtigt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Somit wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene 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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität – Gesamtüberleben	Morbidität – Gesundheits-zustand gemäß EQ-5D-VAS	Gesundheits-bezogene Lebensqualität – Gesundheits-bezogene Lebensqualität gemäß FACT-E	Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse
CA209-648	ja	ja	ja	ja

EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* – Visuelle Analogskala; FACT-E: *Functional Assessment of Cancer Therapy– Esophageal*

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
CA209-648	Das Gesamtüberleben war definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Bei Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wurde die Überlebenszeit zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert (*„last known date alive“*). Für den Vergleich der Behandlungsgruppen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Der Schätzer für das HR von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zum Kontrollarm wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung als Kovariate berechnet. Als Stratifizierungsfaktoren wurden ECOG-PS (0, 1) und Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) gemäß IRT verwendet. Die Überlebenszeitkurve in jedem Behandlungsarm wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Das zweiseitige 95 %-KI für das mediane OS in beiden Behandlungsarmen wurde mittels Log-log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. Die Analyse basierte auf der ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %. **Zusatzanalysen** • PFS gemäß BICR • Therapieansprechen (ORR gemäß BICR inkl. DOR)

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium *(Blinded Independent Central Review)*; DOR: Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*); HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; IRT: *Interactive Response Technology*; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); ORR: Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*); PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1;* PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*); TC: Tumorzellen (*Tumor Cells*)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-648	niedrig	nein	ja	Ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben wurde auf Basis der ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % durchgeführt. Es handelt sich um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene trotz des offenen Studiendesigns als niedrig eingestuft. 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.

Die Anzahl der Patienten, die eine systemische antineoplastische Folgetherapie nach Progress erhalten haben, liegt in beiden Armen bei etwa 55 % (Nivolumab + Chemotherapie-Arm: 53,2 %; Kontrollarm: 56,7 %). Der Anteil der einzelnen Substanzen ist in den Behandlungsarmen zum Teil unterschiedlich, da gemäß Leitlinien u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt (siehe Tabelle 4-20).

Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass etwaige Unterschiede in den Folgetherapien zu einer relevanten Verzerrung zugunsten des Nivolumab + Chemotherapie-Arm führen, sodass die Ergebnissicherheit bezüglich des Zusatznutzens nicht eingeschränkt ist. Daher wurde das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesamtübeleben“ als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-20: Folgetherapien nach Studienarm in CA209-648 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Folgetherapie	**Nivolumab + Chemotherapie N = 158**	**Chemotherapie N = 157**
	n (%)	**n (%) n**
Patienten mit Folgetherapien[(1)]	89 (56,3)	104 (66,2)
Nachfolgende Bestrahlung	36 (22,8)	52 (33,1)
Kurativ	5 (3,2)	3 (1,9)
Palliativ	33 (20,9)	49 (31,2)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff	5 (3,2)	2 (1,3)

Folgetherapie	**Nivolumab + Chemotherapie N = 158**	**Chemotherapie N = 157**
Kurativ	2 (1,3)	0 (0,0)
Palliativ	3 (1,9)	2 (1,3)
Nachfolgende systemische Therapie	84 (53,2)	89 (56,7)
Anti PD-L1 Immuntherapien	14 (8,9)	24 (15,3)
o NIVOLUMAB	12 (7,6)	17 (10,8)
o CAMRELIZUMAB	1 (0,6)	2 (1,3)
o PEMBROLIZUMAB	0 (0,0)	2 (1,3)
o SINTILIMAB	1 (0,6)	1 (0,6)
o SUGEMALIMAB	0 (0,0)	1 (0,6)
o TISLELIZUMAB	0 (0,0)	1 (0,6)
Andere systemische Therapien	81 (51,3)	83 (52,9)
o FLUOROURACIL	25 (15,8)	34 (21,7)
o CISPLATIN	21 (13,3)	22 (14,0)
o PACLITAXEL	45 (28,5)	38 (24,2)
o DOCETAXEL	24 (15,2)	20 (12,7)
o OXALIPLATIN	8 (5,1)	5 (3,2)
o CARBOPLATIN	7 (4,4)	6 (3,8)
o GIMERACIL/ OTERACIL-KALIUM/ TEGAFUR	9 (5,7)	4 (2,5)
o NEDAPLATIN	13 (8,2)	9 (5,7)
o CAPECITABIN	2 (1,3)	0 (0,0)
o IRINOTECAN	2 (1,3)	5 (3,2)
o GIMERACIL	2 (1,3)	2 (1,3)
o OTERACIL-KALIUM	2 (1,3)	2 (1,3)
o TEGAFUR	4 (2,5)	3 (1,9)
o APATINIB MESYLAT	4 (2,5)	0 (0,0)
o ASTRAGALUS MONGHOLICUS WURZEL / OXYMATRIN / PANAX GINSENG TROCKENEXTRAKT	1 (0,6)	0 (0,0)
o BEVACIZUMAB	0 (0,0)	1 (0,6)
o CETUXIMAB	1 (0,6)	0 (0,0)
o GEMCITABIN	0 (0,0)	1 (0,6)
o GEMCITABIN HYDROCHLORID	4 (2,5)	1 (0,6)
o GIMERACIL / OTERACIL	1 (0,6)	0 (0,0)
o LOBAPLATIN	1 (0,6)	1 (0,6)

Folgetherapie	**Nivolumab + Chemotherapie N = 158**	**Chemotherapie N = 157**
o METHOTREXAT	0 (0,0)	1 (0,6)
o PACLITAXEL, ALBUMINGEBUNDEN	2 (1,3)	1 (0,6)
o TEGAFUR / URACIL	0 (0,0)	1 (0,6)
o HUMANALBUMIN / PACLITAXEL	2 (1,3)	2 (1,3)
o PFLANZLICHE THERAPIEN UND NOSODEN	1 (0,6)	1 (0,6)
o BRUCEA JAVANICA ÖL / GLYCEROL / LECITHIN	0 (0,0)	2 (1,3)
o CATEQUENTINIB	0 (0,0)	1 (0,6)
o CATEQUENTINIB HYDROCHLORID	3 (1,9)	0 (0,0)
o CINOBUFAGIN	1 (0,6)	0 (0,0)
o ETOPOSID	0 (0,0)	1 (0,6)
o FOLSÄURE	1 (0,6)	0 (0,0)
o FOLINSÄURE	1 (0,6)	0 (0,0)
o EXPERIMENTELLE ANTINEOPLASTISCHE THERAPIEN	1 (0,6)	3 (1,9)
o IRINOTECAN HYDROCHLORID	1 (0,6)	1 (0,6)
o IRINOTECAN MONOHYDROCHLORID TRIHYDRAT	1 (0,6)	0 (0,0)
o LENTINAN	1 (0,6)	1 (0,6)
o LEVOFOLINSÄURE	1 (0,6)	0 (0,0)
o MARSDENIA TENACISSIMA STAMM	0 (0,0)	1 (0,6)
o MITOMYCIN	0 (0,0)	1 (0,6)
o PT 112	1 (0,6)	0 (0,0)
o RIVOCERANIB	2 (1,3)	0 (0,0)
o VINORELBIN	0 (0,0)	2 (1,3)

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben. Als Folgetherapie gilt jede Therapie, die Patienten nach oder zum Beginn der Studienmedikation erhielten (bei Patienten, die keine Studienmedikation erhielten, ab Randomisierung)

N: Anzahl Patienten; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus CA209-648 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)			**Chemotherapie (N = 157)**			**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie**	
N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[(1)] [95 %-KI]**	**HR[(2)] [95 %-KI]**	**p-Wert[(3)]**
158	118 (74,7)	15,05 [11,93; 18,63]	157	130 (82,8)	9,07 [7,69; 10,02]	0,59 [0,46; 0,76]	< 0,0001

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2)

(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2)

ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status;* HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten

Im Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber dem Kontrollarm (HR = 0,59 [95 %-KI: 0,46; 0,76], p < 0,0001; siehe Tabelle 4-21). Das mittels Cox-Regression geschätzte Sterberisiko im Nivolumab + Chemotherapie-Arm war gegenüber dem Kontrollarm um etwa 41 % reduziert.

Die mediane Überlebenszeit betrug unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie 15,05 Monate [95 %-KI: 11,93; 18,63] und im Kontrollarm 9,07 Monate [95 %-KI: 7,69; 10,02]. Die Überlebensraten bestätigen den Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber dem Kontrollarm. Die 21-Monats-Überlebensrate war im Nivolumab + Chemotherapie-Arm mit 37,4 % im Vergleich zum Chemotherapie-Arm mit 14,8 % deutlicher höher (siehe Tabelle 4-22).

Die Kaplan-Meier-Kurven für das OS sind in Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus CA209-648 –Kaplan-Meier-Überlebensraten (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

	Nivolumab + Chemotherapie	**Chemotherapie**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**
	N = 158	**N = 157**
6 Monate	82,2 [75,3; 87,4]	73,2 [65,3; 79,5]
9 Monate	68,1 [60,1; 74,7]	50,5 [42,1; 58,2]
12 Monate	57,6 [49,5; 64,9]	37,3 [29,5; 45,1]
15 Monate	50,4 [42,3; 58,0]	28,1 [21,1; 35,6]
18 Monate	45,0 [37,0; 52,7]	21,1 [14,9; 28,1]
21 Monate	37,4 [29,8; 45,1]	14,8 [9,5; 21,1]

Datenschnitt: 23. August 2021
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten

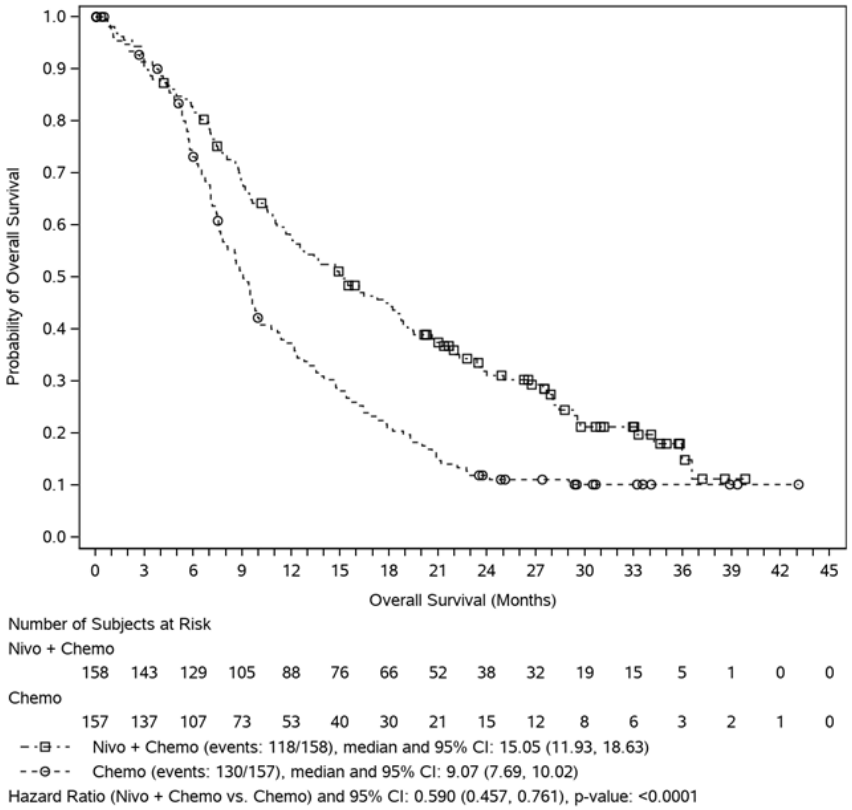

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens aus CA209-648, 2. Datenschnitt vom 23. August 2021 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)
CI: Konfidenzintervall

Zusatzanalysen

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-23: Zusatzanalyse zum Progressionsfreien Überleben aus CA209-648 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)			**Chemotherapie (N = 157)**			**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie**	
N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] (95 %-KI)**	**HR[2] [95 %-KI]**	**p-Wert[3]**
158	143 (90,5)	6,83 [5,65; 8,28]	157	143 (91,1)	4,44 [2,96; 5,78]	0,68 [0,53; 0,85]	0,0009

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2)

(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2)

ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status;* HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten

Bei der Zusatzanalyse zum PFS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber dem Kontrollarm (HR = 0,68 [95 %-KI: 0,53; 0,85], p = 0,0009).

Das mediane PFS betrug unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie 6,83 Monate [95 %-KI: 5,65; 8,28] und im Kontrollarm 4,44 Monate [95 %-KI: 2,96; 5,78].

Objektives Ansprechen

Tabelle 4-24: Zusatzanalyse zum objektiven Ansprechen (BOR) gemäß BICR aus CA209-648 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

	Nivolumab + Chemotherapie N = 158	**Chemotherapie N = 157**
	n (%)	**n (%)**
Bestes Ansprechen (BOR)[1]		
Komplettes Ansprechen (CR)	26 (16,5)	8 (5,1)
Partielles Ansprechen (PR)	58 (36,7)	23 (14,6)
Stabile Erkrankung	40 (25,3)	72 (45,9)
Progression (PD)	22 (13,9)	25 (15,9)
Nicht bestimmbar	12 (7,6)	29 (18,5)
Objektive Ansprechrate (ORR)[2]	84/158 (53,2)	31/157 (19,7)
[95 %-KI][3]	[45,1; 61,1]	[13,8; 26,8]

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) Nach den RECIST Version 1.1 Kriterien für Ansprechen.

(2) CR + PR

(3) KI nach Clopper und Pearson.

BOR: Bestes Ansprechen (*Best Overall Response*); CR: Komplettes Ansprechen (*Complete Response*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*); PD: Progression (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (*Partial Response*); RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

Tabelle 4-25: Zusatzanalyse zur Dauer des objektiven Ansprechens gemäß BICR aus CA209-648 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Dauer [Monate] des objektiven Ansprechens[1]	**Nivolumab + Chemotherapie**	**Chemotherapie**
	N = 84	**N = 31**
Min, Max	1,4; 34,6[2]	1,4; 40,1[2]
Median [95 %-KI][3]	8,38 [6,90; 12,35]	5,68 [4,40; 8,67]
Pat. mit Ereignis/Pat. mit Ansprechen (%)	59/84 (70,2)	17/31 (54,8)

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) Nach den RECIST Version 1.1 Kriterien für Ansprechen.

(2) Zensierte Beobachtung

(3) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten; RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

Unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie zeigten 53,2 % der Patienten ein Ansprechen, im Kontrollarm waren es 19,7 %. Ein komplettes Ansprechen zeigten dreimal so viele Patienten im Nivolumab + Chemotherapie-Arm gegenüber dem Kontrollarm (16,5 % vs. 5,1 %)

Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens lag im Nivolumab + Chemotherapie-Arm bei ca. 8 Monaten gegenüber ca. 6 Monaten im Kontrollarm.

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (CA209-648) zugrunde, aus diesem Grund war eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“

Studie	Operationalisierung
CA209-648	Dieser Endpunkt wurde durch die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Hierbei beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Gemäß Protokoll wurde der EQ-5D zu folgenden Zeitpunkten erhoben: • Behandlungsphase: Am Tag der Gabe der ersten Dosis, danach alle zwei Wochen bis Woche sieben; danach alle sechs Wochen (± drei Tage) • Nachbeobachtungsphase: Vor den Untersuchungen zu FU1 und FU2. Die Auswertung erfolgte basierend auf der Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung, definiert als klinisch relevante Verschlechterung ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Wert, der keine klinisch relevante Verschlechterung mehr darstellt. Die Verschlechterung wird dabei stets gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline betrachtet. Patienten ohne dauerhafte Verschlechterung wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Zudem wurden Patienten, bei denen keine Erhebung nach Studienbeginn vorlag, zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verschlechterung werden im Rahmen der Hauptanalyse 7 Punkte betrachtet. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Der Schätzer für das HR von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zum Kontrollarm wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung und dem Ausgangswert der EQ-5D-VAS als Kovariaten berechnet. Patienten mit fehlendem Ausgangswert wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Als Stratifizierungsfaktoren wurden ECOG-PS (0, 1) und Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) gemäß IRT verwendet. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in jedem Behandlungsarm wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Das zweiseitige 95 %-KI für die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung wurde jeweils mittels Log-log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. Die Analyse basiert auf der ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %. **Zusatzanalysen**: • Art der Ereignisse und Zensierungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (siehe separater Anhang 4-G) • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung unter Verwendung weiterer Schwellenwerte (10 Punkte und 15 Punkte) (siehe separater Anhang 4-G) • MMRM: o Mittlere Änderung während der Behandlung (siehe separater Anhang 4-G) o Graphische Darstellung der mittleren Veränderung im Behandlungsverlauf (siehe separater Anhang 4-G)

FU1: Follow-Up Visite 1, 30 (± 7) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation

FU2: Follow-Up Visite 2, 84 (± 7) Tage nach FU1

ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; FU: *Follow-Up*; IRT: *Interactive Response Technology;* ITT: *Intention to treat*; MID: *Minimal Important Difference*; MMRM: *Mixed Model for Repeated Measures;* PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1;* TC: Tumorzellen (*Tumor Cells*); VAS: Visuelle Analogskala

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-648	niedrig	nein	nein	Ja	nein*	hoch

*Der EQ-5D wurde ausschließlich während der Behandlungsphase und der Nachbeobachtungsphase (FU1 und FU2) erfasst.
FU: *Follow-Up*

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als „niedrig“ eingestuft.

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von >80 % bis Woche 55 in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. Allerdings gingen in die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über 5 % der Patienten wegen eines fehlenden Werts zu Studienbeginn nicht ein oder wurden wegen fehlender Werte nach Studienbeginn zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Eine vollständig adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher nicht gegeben. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Fragebogen wurde ausschließlich während der Behandlungsphase und der Nachbeobachtungsphase (FU1 und FU2) erhoben. Aufgrund der daraus resultierenden potenziell informativen Zensierung sowie aufgrund der fehlenden Verblindung, wurde insgesamt das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“als „hoch“ eingestuft.

Die Rücklaufquoten des EQ-5D-Fragebogens zu den verschiedenen Zeitpunkten sind in Tabelle 4-28 dargestellt.

Tabelle 4-28: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-648 (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D-3L	**Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)**	**Chemotherapie (N = 157)**
	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	148/158 (93,7)	135/157 (86,0)
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	3/158 (1,9)	14/157 (8,9)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn	9/158 (5,7)	19/157 (12,1)
Woche 1 (Studienbeginn)	155/158 (98,1)	143/157 (91,1)
Woche 3	140/147 (95,2)	127/136 (93,4)
Woche 5	139/146 (95,2)	119/124 (96,0)
Woche 7	130/139 (93,5)	113/120 (94,2)
Woche 13	108/117 (92,3)	80/85 (94,1)
Woche 19	93/104 (89,4)	52/59 (88,1)
Woche 25	80/91 (87,9)	31/35 (88,6)
Woche 31	58/66 (87,9)	21/23 (91,3)
Woche 37	47/56 (83,9)	14/16 (87,5)
Woche 43	40/44 (90,9)	9/10 (90,0)
Woche 49	31/35 (88,6)	6/7 (85,7)
Woche 55	31/33 (93,9)	3/3 (100,0)
Woche 61	27/32 (84,4)	1/2 (50,0)
Woche 67	24/28 (85,7)	2/2 (100,0)
Woche 73	21/21 (100,0)	0/1 (0,0)
Woche 79	12/15 (80,0)	N.A.
Woche 85	13/14 (92,9)	N.A.
Woche 91	11/12 (91,7)	N.A.
Woche 97	10/11 (90,9)	N.A.
Woche 103	8/11 (72,7)	N.A.
Woche 109	1/ 3 (33,3)	N.A.

Berücksichtigungsanteil EQ-5D-3L	**Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)**	**Chemotherapie (N = 157)**
	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 115	1/ 3 (33,3)	N.A.
Woche 121	1/ 2 (50,0)	N.A.
Follow-Up 1	94/133 (70,7)	101/132 (76,5)
Follow-Up 2	66/107 (61,7)	63/93 (67,7)

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) Die Erhebung des EQ-5D-3L zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist und unter der Studientherapie ist.

(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.

EQ-5D-3L: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Level Version*; N: Anzahl Patienten

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“aus CA209-648: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

	Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)			**Chemotherapie (N = 157)**			**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie**	
EQ-5D-VAS	**N[(1)]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(2)] [95 %-KI]**	**N[(1)]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(2)] [95 %-KI]**	**HR [(3)] [95 %-KI]**	**p-Wert [(4)]**
MID 7	155	58 (37,4)	17,31 [10,74; 25,10]	143	58 (40,6)	9,89 [6,11; 11,76]	0,51 [0,35; 0,76]	0,0016

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) N entspricht der Anzahl randomisierter Patienten, für die eine Erhebung zu Studienbeginn vorlag.

(2) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(3) Cox-Modell stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) mit Behandlung und dem Baseline-Wert als Kovariaten

(4) Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2)

ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status;* EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* – Visuelle Analogskala; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID*: Minimal Important Difference*; N: Anzahl Patienten

Die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands um ≥7 Punkte ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber dem Kontrollarm (HR = 0,51 [95 %-KI: 0,35; 0,76], p = 0,0016). Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung betrug etwa 17 Monate im Nivolumab + Chemotherapie-Arm gegenüber 10 Monaten im Kontrollarm. Zusatzanalysen unter Verwendung weiterer Schwellenwerte für die klinisch relevante Verschlechterung (10 Punkte und 15 Punkte) bestätigen diesen signifikanten Vorteil (siehe separater Anhang 4-G).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (CA209-648) zugrunde, aus diesem Grund war eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“

Studie	Operationalisierung
CA209-648	Dieser Endpunkt wurde während der Behandlungsphase bis einschließlich FU2 durch den FACT-E-Fragebogen (bestehend aus dem FACT-G und der Ösophaguskarzinom-spezifischen Subskala ECS) erhoben. Danach wurden weiterhin der verkürzte FACT-G7-Fragebogen (bestehend aus sieben ausgewählten Fragen des FACT-G) und die Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala ECS während des Überlebens-Follow-Up erfasst. Gemäß Protokoll wurden die Fragebögen zu folgenden Zeitpunkten erhoben: • Behandlungsphase (FACT-E-Fragebogen): Am Tag der Gabe der ersten Dosis, danach alle zwei Wochen bis Woche 7; danach alle sechs Wochen (± drei Tage) • Nachbeobachtungsphase (FACT-E-Fragebogen): Vor den Untersuchungen zu FU1 und FU2. • Überlebens-Follow-Up Phase (FACT-G7 und ECS): Alle drei Monate (± 14 Tage) nach FU2 (nur FACT-G7 und ECS) Im Rahmen dieses Endpunkts werden folgende Scores dargestellt: • FACT-E Gesamtscore • FACT-G Gesamtscore • FACT-G Subskalen (PWB, SWB, EWB und FWB) • ECS • FACT-G7 Gesamtscore Für alle betrachteten Scores bedeutet ein höherer Wert jeweils eine geringere Symptombelastung und eine höhere Lebensqualität. Die Auswertung erfolgte basierend auf der Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung, definiert als klinisch relevante Verschlechterung ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Wert, der keine klinisch relevante Verschlechterung mehr darstellt. Die Verschlechterung wird dabei stets gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline betrachtet. Patienten ohne dauerhafte Verschlechterung wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Zudem wurden Patienten, bei denen keine Erhebung nach Studienbeginn vorlag, zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als klinisch relevant wurden Verschlechterungen betrachtet, die mindestens einen bestimmten Schwellenwert überschreiten. Dabei wurden folgende Schwellenwerte berücksichtigt:

Studie **Operationalisierung**

Skala	Skalen-spannweite	Publizierte MIDs (Spanne) [29-31]	15 % der Skalen-spannweite	Schwellen-werte
FACT-E (Gesamtscore)	0-176	-	26,4	**27**
FACT-G (Gesamtscore)	0-108	3-7	16,2	**3**, 7, 17
PWB	0-28	2-3	4,2	2, **3**, 5
SWB	0-28	2-3	4,2	2, **3**, 5
EWB	0-24	2-3	3,6	2, **3**, 4
FWB	0-28	2-3	4,2	2, **3**, 5
ECS	0-68	-	10,2	**11**
FACT-G7 (Gesamtscore)	0-28	-	4,2	**5**

Der Schwellenwert der Hauptanalyse ist durch Fettdruck gekennzeichnet, alle weiteren Schwellenwerte wurden im Rahmen von Zusatzanalysen untersucht.

Für den Vergleich der Behandlungsgruppen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Der Schätzer für das HR von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zum Kontrollarm wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung und dem Ausgangswert des jeweiligen Scores als Kovariaten berechnet. Patienten mit fehlendem Ausgangswert wurden bei der entsprechenden Analyse nicht berücksichtigt. Als Stratifizierungsfaktoren wurden ECOG-PS (0, 1) und Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) gemäß IRT verwendet. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in jedem Behandlungsarm wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Das zweiseitige 95 %-KI für die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung wurde jeweils mittels Log-log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

Die Analyse basiert auf der ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %.

Zusatzanalysen

- Art der Ereignisse und Zensierungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (siehe separater Anhang 4-G)
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung unter Verwendung weiterer Schwellenwerte (siehe separater Anhang 4-G)
- MMRM:
  - Mittlere Änderung während der Behandlung (siehe separater Anhang 4-G)
  - Graphische Darstellung der mittleren Veränderung im Behandlungsverlauf (siehe separater Anhang 4-G)

FU1: Follow-Up Visite 1, 30 (± 7) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation

FU2: Follow-Up Visite 2, 84 (± 7) Tage nach FU1

ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status;* ECS: *Esophageal Cancer Subscale*; EWB: Emotionales Wohlbefinden (*Emotional Well-Being*); FACT-E: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FACT-G7: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-item version*; FU: *Follow-Up*; FWB: Funktionales Wohlbefinden (*Functional Well-Being*); HR: *Hazard Ratio;* IRT: *Interactive Response Technology*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; MMRM: *Mixed Model for Repeated Measures*; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1;* PWB: Körperliches Wohlbefinden (*Physical Well-Being*); SWB: Soziales Wohlbefinden (*Social Well-Being*); TC: Tumorzellen (*Tumor Cells*)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CA209-648	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
FACT-E Gesamtscore	niedrig	nein	nein	Ja	nein*	hoch
FACT-G Gesamtscore	niedrig	nein	nein	Ja	nein*	hoch
PWB	niedrig	nein	nein	Ja	nein*	hoch
SWB	niedrig	nein	nein	Ja	nein*	hoch
EWB	niedrig	nein	nein	Ja	nein*	hoch
FWB	niedrig	nein	nein	Ja	nein*	hoch
ECS	niedrig	nein	nein	Ja	ja	hoch
FACT-G7 Gesamtscore	niedrig	nein	nein	Ja	ja	hoch

*Der vollständige FACT-E wurde ausschließlich während der Behandlungsphase und der Nachbeobachtungsphase (FU1 und FU2) erhoben. Um die Belastung und den administrativen Aufwand für die Studienteilnehmer zu reduzieren, wurde während der Überlebens-Follow-Up Phase (nach FU2) nicht mehr der vollständige FACT-E erhoben, sondern nur der kürzere FACT-G7 sowie die ECS.

ECS: *Esophageal Cancer Subscale*; EWB: Emotionales Wohlbefinden (*Emotional Well-Being*); FACT-E: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal*; FACT-G7: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-item version*; FU: *Follow-Up*

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als „niedrig“ eingestuft.

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % bis Woche 55 in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. Allerdings gingen in die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über 5 % der Patienten wegen eines fehlenden Werts zu Studienbeginn nicht ein oder wurden wegen fehlender Werte nach Studienbeginn zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Eine vollständig adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher nicht gegeben. Es gab keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der vollständige FACT-E wurde ausschließlich während der Behandlungsphase und der Nachbeobachtungsphase (FU1 und FU2) erhoben. Während der Überlebens-Follow-Up Phase (nach FU2) erhielten die Patienten nur noch den FACT-G7 und ECS. Aufgrund der daraus resultierenden potenziell informativen Zensierung sowie aufgrund der fehlenden Verblindung, wurde insgesamt das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ für alle betrachteten Auswertungen als „hoch“ eingestuft.

Die Rücklaufquoten des FACT-E-Fragebogens zu den verschiedenen Zeitpunkten sind in Tabelle 4-32 dargestellt.

Tabelle 4-32: Rücklaufquote des FACT-E-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-648

Berücksichtigungsanteil FACT-E	**Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)**	**Chemotherapie (N = 157)**
	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	150/158 (94,9)	134/157 (85,4)
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	3/158 (1,9)	15/157 (9,6)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn	7/158 (4,4)	19/157 (12,1)
Woche 1 (Studienbeginn)	155/158 (98,1)	142/157 (90,4)
Woche 3	139/148 (93,9)	126/136 (92,6)
Woche 5	135/146 (92,5)	118/124 (95,2)
Woche 7	130/139 (93,5)	113/120 (94,2)
Woche 13	108/117 (92,3)	79/85 (92,9)
Woche 19	94/104 (90,4)	51/59 (86,4)
Woche 25	77/91 (84,6)	31/35 (88,6)
Woche 31	58/66 (87,9)	21/23 (91,3)
Woche 37	46/55 (83,6)	14/16 (87,5)
Woche 43	40/44 (90,9)	9/10 (90,0)
Woche 49	32/35 (91,4)	6/7 (85,7)
Woche 55	30/33 (90,9)	3/3 (100,0)
Woche 61	27/32 (84,4)	1/2 (50,0)

Berücksichtigungsanteil FACT-E	**Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)**	**Chemotherapie (N = 157)**
	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 67	24/28 (85,7)	2/2 (100,0)
Woche 73	21/21 (100,0)	0/1 (0,0)
Woche 79	13/15 (86,7)	N.A.
Woche 85	13/14 (92,9)	N.A.
Woche 91	11/12 (91,7)	N.A.
Woche 97	10/11 (90,9)	N.A.
Woche 103	8/11 (72,7)	N.A.
Woche 109	1/3 (33,3)	N.A.
Woche 115	1/3 (33,3)	N.A.
Woche 121	1/2 (50,0)	N.A.
Follow-Up 1	94/133 (70,7)	101/132 (76,5)
Follow-Up 2	65/107 (60,7)	64/93 (68,8)
Überlebens-Follow-Up 1	39/70 (55,7)	37/62 (59,7)
Überlebens-Follow-Up 2	31/52 (59,6)	22/36 (61,1)
Überlebens-Follow-Up 3	24/35 (68,6)	18/28 (64,3)
Überlebens-Follow-Up 4	16/27 (59,3)	12/19 (63,2)
Überlebens-Follow-Up 5	11/17 (64,7)	9/ 14 (64,3)
Überlebens-Follow-Up 6	5/10 (50,0)	6/11 (54,5)
Überlebens-Follow-Up 7	3/6 (50,0)	5/8 (62,5)
Überlebens-Follow-Up 8	3/5 (60,0)	4/6 (66,7)
Überlebens-Follow-Up 9	3/4 (75,0)	1/2 (50,0)
Überlebens-Follow-Up 10	2/2 (100,0)	1/2 (50,0)

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) Die Erhebung der FACT-E zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist bis Follow-Up 2. Die Angaben zum Überlebens-Follow-Up beziehen sich auf den FACT-G7 und die ECS, da für diese FACT-Subskalen 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.

ECS: *Esophageal Cancer Subscale;* FACT-E: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal;* FACT-G 7: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-item version;* N: Anzahl Patienten

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

	Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)			**Chemotherapie (N = 157)**			**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie**	
	N[(1)]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monate[(2)] [95 %-KI]**	**N[(1)]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monate[(2)] [95 %-KI]**	**HR[(3)] [95 %-KI]**	**p-Wert[(4)]**
FACT-E Gesamtscore MID = 27	152	24 (15,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	140	21 (15,0)	N.A. [11,43.; N.A.]	0,66 [0,36; 1,21]	0,1755
FACT-G Gesamtscore MID = 3	153	73 (47,7)	11,14 [7,36; 18,27]	140	70 (50,0)	7,06 [5,26; 8,94]	0,59 [0,42; 0,84]	0,0041
PWB MID = 3	155	63 (40,6)	13,77 [9,72; N.A.]	141	64 (45,4)	6,47 [5,59; 8,64]	0,59 [0,41; 0,84]	0,0017
SWB MID = 3	155	39 (25,2)	N.A. [17,38; N.A.]	141	43 (30,5)	15,01 [8,67; N.A.]	0,49 [0,31; 0,77]	0,0060
EWB MID = 3	154	43 (27,9)	31,38 [18,53; N.A.]	141	37 (26,2)	13,60 [8,90; N.A.]	0,64 [0,40; 1,02]	0,0388
FWB MID = 3	153	60 (39,2)	13,01 [9,76; 24,48]	140	55 (39,3)	9,53 [5,91; 15,01]	0,59 [0,40; 0,86]	0,0148
ECS MID = 11	154	29 (18,8)	N.A. [27,17; N.A.]	142	30 (21,1)	N.A. [18,14; N.A.]	0,54 [0,32; 0,92]	0,0252
FACT-G7 (Gesamtscore) MID = 5	154	42 (27,3)	23,98 [20,40; N.A.]	141	39 (27,7)	16,56 [12,88; N.A.]	0,63 [0,40; 0,98]	0,0358

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) N entspricht der Anzahl randomisierter Patienten, für die eine Erhebung zu Studienbeginn vorlag

(2) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

(3) Cox-Modell stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) mit Behandlung und dem Baseline-Wert als Kovariaten

(4) Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2)

	Nivolumab + Chemotherapie (N = 158)			Chemotherapie (N = 157)			Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N[(1)]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monate[(2)] [95 %-KI]	N[(1)]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monate[(2)] [95 %-KI]	HR[(3)] [95 %-KI]	p-Wert[(4)]
ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status;* ECS: *Esophageal Cancer Subscale*; EWB: *Emotional Well-Being*; FACT-E: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FACT-G7: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-item version;* FWB: *Functional Well-Being*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; N: Anzahl der Patienten; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (*Not Applicable*); PWB: *Physical Well-Being*; SWB: *Social Well-Being*								

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-E ergab für den FACT-E Gesamtscore keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In allen übrigen Skalen zum FACT-E zeigte sich dagegen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der Chemotherapie (Die Kaplan-Meier-Kurven sind im separaten Anhang 4-G dargestellt):

- FACT-G Gesamtscore (HR = 0,59 [95 %-KI: 0,42; 0,84], p = 0,0041),
- körperliches Wohlbefinden (HR = 0,59 [95 %-KI: 0,41; 0,84], p = 0,0017),
- soziales Wohlbefinden (HR = 0,49 [95 %-KI: 0,31; 0,77], p = 0,0060),
- funktionales Wohlbefinden (HR = 0,59 [95 %-KI: 0,40; 0,86], p = 0,0148),
- Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala ECS (HR = 0,54 [95 %-KI: 0,32; 0,92], p = 0,0252)
- FACT-G7 Gesamtscore (HR = 0,63 [95 %-KI: 0,40; 0,98], p = 0,0358)

Für die Subskala emotionales Wohlbefinden besteht zwar gemäß Log-Rank-Test ebenfalls ein signifikanter Unterschied (p = 0,0388), im adjustierten Cox-Regressionsmodell ergab sich beurteilt am 95 %-Konfidenzintervall des HR jedoch nur ein numerischer Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (HR = 0,64 [95 %-KI: 0,40; 1,02]).

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (CA209-648) zugrunde, aus diesem Grund war eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
CA209-648	Es werden alle UE berücksichtigt, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation und bis zu 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. Die Auswertung umfasst folgende Ereignisse: • Jegliche UE (ergänzend dargestellt) • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • SUE • Zum Therapieabbruch führende UE (Therapieabbruch wegen UE) Als zum Therapieabbruch führende UE wurden alle Ereignisse gezählt, die zum Abbruch mindestens eines Arzneimittels der Studientherapie führten, auch wenn der Patient die Studientherapie mit einem verbleibenden Arzneimittel weiterführte. Die Analyse erfolgte auf Basis der Zeit von der ersten Dosis bis zum ersten UE innerhalb einer jeden Kategorie. Patienten ohne ein relevantes UE wurden 100 Tage nach der letzten Dosis bzw. zum Zeitpunkt des letzten Kontakts (*„last known date alive“*) zensiert, sofern der letzte Kontakt weniger als 100 Tage nach der letzten Dosis verzeichnet wurde. Bei der Gesamtbetrachtung der oben genannten UE-Kategorien wurden alle Ereignisse mit den folgenden PT ausgeschlossen, da diese als wahrscheinlich erkrankungsbezogen (d.h. als Progress der Grunderkrankung) betrachtet werden: - Cancer pain (Krebsschmerzen) - Lymphangiosis carcinomatosa (Lymphangiosis carcinomatosa) - Malignant ascites (Maligner Aszites) - Malignant neoplasm progression (Progression einer bösartigen Neubildung) - Metastases to central nervous system (Metastasen im Zentralnervensystem) - Metastases to kidney (Nierenmetastasen) - Metastases to meninges (Hirnhautmetastasen) - Metastases to peritoneum (Bauchfellmetastasen) - Matastatic squamous cell carcinoma (metastasiertes Plattenepithelkarzinom) - Oesophageal carcinoma (Ösophaguskarzinom) - Tumour asscociated fever (Tumor-bedingtes Fieber) - Tumour compression (Tumorkompression) - Tumour fistulisation (Fistulierung des Tumors) - Tumour haemorrhage (Tumorblutung) - Tumour pain (Tumorschmerzen) Für den Vergleich der Behandlungsgruppen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Der Schätzer für das HR von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zum Kontrollarm wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung als Kovariate berechnet. Als Stratifizierungsfaktoren wurden ECOG-PS (0, 1) und Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) gemäß IRT verwendet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines UE jeweils anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Das zweiseitige 95 %-KI wurde jeweils mittels Log-log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. Die Analyse basiert auf der Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %. **Zusatzanalysen** • UE auf SOC/PT-Ebene(1) (siehe separater Anhang 4-G)

Studie	Operationalisierung
	• UE von besonderem Interesse (AESI): spezifische UE (select UE), spezifische immunvermittelte UE (imUE), und weitere UE von besonderem Interesse (OESI)(1) (siehe separater Anhang 4-G)

(1) Progressionsereignisse wurden bei der Darstellung der AESI und der UE auf SOC/PT Ebene nicht ausgeschlossen

AESI: UE von besonderem Interesse *(Adverse Events of Special Interest);* CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* DILI: Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (*Drug Induced Liver Injury*); ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status;* HR: Hazard Ratio; imUE: spezifische immunvermittelte UE; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities;* NCI: *National Cancer Institute;* OESI: weitere UE von besonderem Interesse *(Other Events of Special Interest);* PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1;* PT: *Preferred Terms*; SOC: *System Organ Class;* SUE: Schwerwiegende(s) UE; TC: Tumorzellen (*Tumor Cells*); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CA209-648	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	Ja	nein*	hoch
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	niedrig	nein	ja	Ja	nein*	hoch
SUE	niedrig	nein	ja	Ja	nein*	hoch
Zum Therapieabbruch führende UE	niedrig	nein	ja	Ja	nein*	hoch
UE auf SOC/PT-Ebene	niedrig	nein	ja	Ja	nein*	hoch
Spezifische imUE	niedrig	nein	ja	Ja	nein*	hoch
Spezifische UE	niedrig	nein	ja	Ja	nein*	hoch
OESI	niedrig	nein	ja	Ja	nein*	hoch

*UE wurden ausschließlich bis 100 Tage nach der letzten Dosis erfasst.

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events; imUE:* spezifische immunvermittelte UE; OESI: weitere UE von besonderem Interesse (*Other Events of Special Interest);* PT: *Preferred Terms;* SOC: *System Organ Class;* SUE: *Schwerwiegende(s) UE;* UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers führt für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE zu keiner relevanten Verzerrung, 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 hat (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliche UE und zum Therapieabbruch führende UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ wurde auf Basis der Safety-Population der Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % durchgeführt, die aus allen randomisierten Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % besteht, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (96,8 %). Die nicht enthaltenen 3,2 % der Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Verträglichkeitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

Die Behandlungsdauer war in den beiden Studienarmen unterschiedlich. Daher wurden Ereigniszeitanalysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio als adäquate Auswertung angesehen. UE wurden ausschließlich bis 100 Tage nach der letzten Dosis erfasst. Im Rahmen der Ereigniszeitanalysen kann somit das Vorliegen einer informativen Zensierung sowie eine damit einhergehende potenzielle Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Zudem können in der Gesamtauswertung jeglicher UE auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten sein, die nicht zwingend als patientenrelevant betrachtet werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für alle betrachteten Auswertungen der UE als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus CA209-648 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

	Nivolumab + Chemotherapie (N = 155)			**Chemotherapie (N = 145)**			**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie**	
UE ab erster Dosis bis 100 Tage nach Behandlungsende	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] (95 %-KI)**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [1] (95 %-KI)**	**HR [2] (95 %-KI)**	**p-Wert [3]**
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	155	155 (100,0)	0,10 [0,07; 0,10]	145	144 (99,3)	0,10 [0,07; 0,10]	1,11 [0,88; 1,40]	0,3660
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	155	122 (78,7)	2,79 [1,94; 3,71]	145	108 (74,5)	2,99 [2,04; 3,75]	0,92 [0,71; 1,20]	0,5339
SUE	155	98 (63,2)	6,05 [4,27; 8,02]	145	77 (53,1)	6,41 [4,40; 8,18]	0,94 [0,69; 1,27]	0,6783
Zum Therapieabbruch führende UE	155	71 (45,8)	9,43 [7,13; 15,24]	145	31 (21,4)	14,23 [10,09; N.A.]	1,74 [1,13; 2,67]	0,0110

Datenschnitt: 23. August 2021

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

(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

(2) Cox-Modell stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2)

(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2)

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status;* HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; N.A.: Nicht Anwendbar bzw. nicht erreicht (*Not Applicable*); SUE: Schwerwiegende(s) UE; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Bei der Gesamtrate jeglicher UE, der schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) sowie der SUE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Dies ist positiv hervorzuheben, da Nivolumab im Interventionsarm als „Add-on-Therapie" zusätzlich zur alleinigen Chemotherapie im Kontrollarm gegeben wurde.

Es ergab sich allerdings unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie ein signifikant höheres Risiko für zum Therapieabbruch führende UE (HR = 1,74 [95 %-KI: 1,13; 2,67], p = 0,0110). Die mediane Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE betrug im Nivolumab + Chemotherapie-Arm etwa 9 Monate gegenüber 14 Monaten im Chemotherapie-Arm. Dies zeigt, dass die betroffenen Patienten vor dem Auftreten eines zum Therapieabbruch führenden UE im Median bereits eine relativ lange Behandlungsdauer aufwiesen (zum Vergleich: die mediane Behandlungsdauer betrug im Nivolumab + Chemotherapie-Arm insgesamt ca. 6 Monate und im Chemotherapie-Arm insgesamt ca. 3 Monate).

Der Anteil an Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE betrug im Nivolumab + Chemotherapie-Arm 45,8 % und im Chemotherapie-Arm 21,4 %. Häufigste Gründe für einen Therapieabbruch unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie waren dabei Pneumonitis (7 Patienten) gefolgt von peripherer sensorischer Neuropathie, chronischer Nierenerkrankung, Kreatininerhöhung im Blut und der Progression einer bösartigen Neubildung (jeweils 5 Patienten). Im Kontrollarm war der häufigste Grund für einen Therapieabbruch Kreatininerhöhung im Blut (5 Patienten), gefolgt von verminderten renalen Kreatinin-Clearance, Progression einer bösartigen Neubildung, Niereninsuffizienz und Nierenversagen (jeweils 3 Patienten) (siehe separater Anhang 4-G).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

Die weiteren Analysen zu UE auf SOC/PT-Ebene sowie zu AESI (siehe Abschnitt 4.2.5.4) werden im separaten Anhang 4-G dargestellt.

UE auf SOC/PT-Ebene

Nivolumab wurde im Interventionsarm zusätzlich zur Chemotherapie des Kontrollarms gegeben. Dementsprechend traten auf SOC/PT-Ebene einzelne UE häufiger unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie als unter Chemotherapie alleine auf (siehe separater Anhang 4-G für Details). Dieses Bild zeigte sich jedoch nur in Bezug auf UE jeglichen Grades und nicht für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder schwerwiegende UE. Hier ergaben sich auf SOC/PT-Ebene lediglich signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie.

Bei den schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) zeigte sich auf SOC/PT-Ebene ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie für den PT „Erbrechen" (HR = 0,20 [95 %-KI: 0,04; 0,95], p = 0,0245) innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" sowie die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)" (HR = 0,52 [95 %-KI: 0,31;

0,86], p = 0,0090) und den PT „Progression einer bösartigen Neubildung“ (HR = 0,49 [95 %-KI: 0,28; 0,84], p = 0,0082). Zudem besteht für den PT „Pneumonie“ innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gemäß Log-Rank-Test ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (p = 0,0483), wenngleich sich im Cox-Regressionsmodell beurteilt am 95 %-Konfidenzintervall des HR nur ein numerischer Vorteil ergab (HR = 0,38 [95 %-KI: 0,14; 1,03]) (siehe separater Anhang 4-G).

Bei den schwerwiegenden UE zeigte sich auf SOC/PT-Ebene ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie für den PT „Erbrechen“ (HR = 0,18 [95 %-KI: 0,04; 0,82], p = 0,0126) innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ (HR = 0,51 [95 %-KI: 0,30; 0,85], p = 0,0085) und den PT „Progression einer bösartigen Neubildung“ (HR = 0,48 [95 %-KI: 0,27; 0,84], p = 0,0085). Zudem besteht für den PT „Dysphagie“ innerhalb der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ gemäß Log-Rank-Test ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (p = 0,0487), wenngleich sich im Cox-Regressionsmodell beurteilt am 95 %-Konfidenzintervall des HR nur ein numerischer Vorteil ergab (HR = 0,40 [95 %-KI: 0,16; 1,02]) (siehe separater Anhang 4-G).

UE von besonderem Interesse (AESI)

Als UE von besonderem Interesse wurden in der vorliegenden Studie spezifische UE (select AE), spezifische immunvermittelte UE (imUE), sowie weitere UE von besonderem Interesse (OESI) betrachtet. Es handelt sich hierbei in erster Linie um Ereignisse, die potenziell durch den Wirkmechanismus der immunonkologischen Substanzen erklärbar sind.

Spezifische UE und OESI umfassen unterschiedliche Kategorien von Ereignissen (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und wurden jeweils anhand einer Liste mit relevanten PT identifiziert. Die spezifischen imUE umfassen bestimmte Kategorien endokriner und nicht endokriner Ereignisse (siehe Abschnitt 4.2.5.4), die als typische immunvermittelte UE betrachtet werden und die ebenfalls anhand entsprechender PT identifiziert wurden. Im Rahmen der nicht endokrinen imUE wurden dabei jedoch ausschließlich solche Ereignisse berücksichtigt, bei denen eine Behandlung mit einer immunmodulatorischen Therapie erfolgte (z.B. mit Kortikosteroiden). Endokrine imUE wurden dagegen unabhängig von entsprechender Behandlung berücksichtigt, weil diese häufig auch ohne immunmodulatorische Therapie behandelt werden. Die zugrundeliegenden Listen mit PT werden von BMS regelmäßig geprüft und aktualisiert.

Alle Analysen zu spezifischen UE, spezifischen imUE, und OESI werden im separaten Anhang 4-G dargestellt. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Nivolumab.

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (CA209-648) zugrunde, aus diesem Grund war eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

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

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

Die nachfolgende Tabelle 4-37 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen und fasst zusammen, welche Analysen a priori geplant waren und welche für das vorliegende Dossier definiert wurden.

Tabelle 4-37: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (Studie CA209-648)

Subgruppenmerkmal	**Subgruppen**	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheits-bezogene Lebens-qualität**	**Verträglich-keit**
Alter	▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 und < 75 Jahre ▪ ≥ 75 Jahre	●	○	○	●
Geschlecht	▪ Männer ▪ Frauen	●	○	○	●
Ethnizität	▪ Asiatisch ▪ Nicht-Asiatisch	●	○	○	●
Region (eCRF)	▪ Ostasien (Japan, Korea, Taiwan) ▪ Restliches Asien (China, Hong Kong, Singapur) ▪ Rest der Welt	●	○	○	●
Region	▪ Asien ▪ Nicht-Asien	●	○	○	○
ECOG-PS (eCRF)	▪ 0 ▪ 1	●	○	○	○
Gewicht	▪ < 60 kg ▪ ≥ 60 kg	●	○	○	○
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	▪ Stadium I ▪ Stadium II ▪ Stadium III ▪ Stadium IV	●	○	○	○
Histologischer Grad bei Erstdiagnose	▪ GX ▪ G1 ▪ G2 ▪ G3 ▪ G4[(1)] ▪ Nicht näher angegeben	●	○	○	○
Histologie bei Erstdiagnose[(2)]	▪ Plattenepithelkarzinom ▪ Adenosquamöses Karzinom[(1)] ▪ Andere[(1)]	● n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Lokalisation der Erkrankung bei Erstdiagnose	▪ Oberer thorakaler Abschnitt	●	○	○	○○

Subgruppenmerkmal	Subgruppen	Mortalität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebens-qualität	Verträglich-keit
	▪ Mittlerer thorakaler Abschnitt ▪ Unterer thorakaler Abschnitt ▪ Gastroösophagealer Übergang				
Krankheitsstatus bei aktueller Diagnose	▪ Rezidiviert – lokoregionär ▪ Rezidiviert – Fernmetastase ▪ *De novo* metastasiert ▪ Nicht resezierbar fortgeschritten	●	○	○	○
Raucherstatus	▪ Aktuell/Früher ▪ Nie/unbekannt	●	○	○	○
Alkoholkonsum	▪ Aktuell/Früher ▪ Nie/unbekannt	●	○	○	○
Anzahl an Organen mit Metastasen (IRT)	▪ ≤ 1 ▪ ≥ 2	●	○	○	○
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	▪ < 1 Jahr ▪ 1 Jahr bis < 3 Jahre ▪ 3 Jahre bis < 5 Jahre ▪ ≥ 5 Jahre(1)	●	○	○	○
Vorherige Operation (ausgenommen Biopsie)	▪ Ja ▪ Nein	●	○	○	○
Vorherige Radiotherapie	▪ Ja ▪ Nein	●	○	○	○
PD-L1 CPS, Trennpunkt 10	▪ < 10 ▪ ≥ 10	●	○	○	○
PD-L1 CPS, Trennpunkt 5	▪ < 5 ▪ ≥ 5	●	○	○	○
PD-L1 CPS, Trennpunkt 1(2)	▪ < 1(1) ▪ ≥ 1	● n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 10 %	▪ < 10 % ▪ ≥ 10 %	●	○	○	○
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 5 %	▪ < 5 % ▪ ≥ 5 %	●	○	○	○

● = A priori geplante Subgruppenanalyse; ○ = Für das vorliegende Dossier durchgeführte Subgruppenanalyse

(1) Subgruppe wurde nicht berücksichtigt, da sie weniger als 10 Patienten umfasst.

(2) Subgruppenanalysen, für die weniger als zwei Subgruppen mit mindestens 10 Patienten vorlagen, wurden nicht durchgeführt.

CPS: *Combined Positive Score*; ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; eCRF: Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*); IRT: *Interactive Response Technology;* n.d.: nicht durchgeführt; PD-L1*: Programmed Death-Ligand 1*

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-43 bis Tabelle 4-51 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus CA209-648 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Subgruppe	**p-Wert aus Interaktionstest[(1)]**
Alter	0,2212
Geschlecht	0,6198
Ethnizität	0,7977
Region (eCRF)	0,7114
Region	0,4424
ECOG-PS (eCRF)	0,9173
Gewicht	0,8893
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	0,5850
Histologischer Grad bei Erstdiagnose	0,5854
Lokalisation der Erkrankung bei Erstdiagnose	0,8695
Krankheitsstatus bei aktueller Diagnose	0,5172
Raucherstatus	0,4780
Alkoholkonsum	0,2867
Anzahl an Organen mit Metastasen (IRT)	0,6727
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	0,3559
Vorherige Operation (ausgenommen Biopsie)	0,2795
Vorherige Radiotherapie	0,3745
PD-L1 CPS, Trennpunkt 10	0,7420
PD-L1 CPS, Trennpunkt 5	0,1778
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 10 %	0,0650
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 5 %	0,1301

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert

CPS: *Combined Positive Score*; ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; eCRF: Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*); IRT: *Interactive Response Technology;* ITT: *Intention to treat*; PD-L1*: Programmed Death-Ligand 1*

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigten sich zwischen der Behandlung und den untersuchten Subgruppenmerkmalen keine signifikanten Interaktionen.

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus CA209-648 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Subgruppe	**Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (MID = 7) p-Wert aus Interaktionstest[(1)]**
Alter	0,1182
Geschlecht	0,0704
Ethnizität	0,0991
Region (eCRF)	0,1750
Region	0,0711
ECOG-PS (eCRF)	0,8807
Gewicht	0,6556
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	0,7156
Histologischer Grad bei Erstdiagnose	0,8419
Lokalisation der Erkrankung bei Erstdiagnose	0,6986
Krankheitsstatus bei aktueller Diagnose	0,8501
Raucherstatus	0,3798
Alkoholkonsum	0,0712
Anzahl an Organen mit Metastasen (IRT)	0,1668
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	0,9843
Vorherige Operation (ausgenommen Biopsie)	0,4356
Vorherige Radiotherapie	0,5456
PD-L1 CPS, Trennpunkt 10	0,5050
PD-L1 CPS, Trennpunkt 5	0,1819
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 10 %	0,1349
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 5 %	0,3601

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert

CPS: *Combined Positive Score*; ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; eCRF: Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*); IRT: *Interactive Response Technology;* ITT: *Intention to treat*; MID*: Minimal Important Difference*; PD-L1*: Programmed Death-Ligand 1*

Für den Endpunkt EQ-5D-VAS zeigten sich zwischen der Behandlung und den untersuchten Subgruppenmerkmalen keine signifikanten Interaktionen.

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Subgruppe	**Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung p-Wert aus Interaktionstest(1)**			
	FACT-E Gesamtscore (MID = 27)	**FACT-G Gesamtscore (MID = 3)**	**FACT-G7 Gesamtscore (MID = 5)**	**ECS (MID = 11)**
Alter	0,4655	0,3506	0,3353	0,1341
Geschlecht	0,2437	0,2501	0,8089	0,7031
Ethnizität	0,6013	0,6450	0,9028	0,2269
Region (eCRF)	0,7721	0,9043	0,9219	0,2172
Region	0,6382	0,7802	0,9107	0,1304
ECOG-PS (eCRF)	0,1422	**0,0253***	0,3687	0,5973
Gewicht	0,2475	0,6528	0,5373	0,2830
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	0,8130	0,7554	0,9769	0,9344
Histologischer Grad bei Erstdiagnose	0,5372	0,5491	0,3608	0,7723
Lokalisation der Erkrankung bei Erstdiagnose	0,0680	0,7551	0,3728	0,8848
Krankheitsstatus bei aktueller Diagnose	0,6888	0,4295	0,7284	0,3397
Raucherstatus	0,8169	0,7073	0,7262	0,5343
Alkoholkonsum	0,9095	0,5826	**0,0483***	**0,0273***
Anzahl an Organen mit Metastasen (IRT)	0,8071	0,9825	0,3990	0,8212
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	0,9759	0,5473	0,8971	0,9701
Vorherige Operation (ausgenommen Biopsie)	0,3640	0,0520	0,7820	0,0780
Vorherige Radiotherapie	0,1500	0,3085	**0,0388***	0,0824
PD-L1 CPS, Trennpunkt 10	0,5017	0,9022	0,8894	0,5531
PD-L1 CPS, Trennpunkt 5	0,5045	0,4076	0,4555	0,5210
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 10 %	**0,0185***	0,2546	0,8297	**0,0078***
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 5 %	**0,0099***	0,5379	0,9666	**0,0363***

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert

CPS: *Combined Positive Score*; ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; eCRF: Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*); ECS: *Esophageal Cancer Subscale;* FACT-E: *Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophageal*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* ; FACT G7: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-Item Version;* IRT: *Interactive Response Technology;* ITT: *Intention to treat*; MID*: Minimal Important Difference*; PD-L1*: Programmed Death-Ligand 1*

Für den FACT-E Gesamtscore ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Tumorzell-PD-L1-Expression“ jeweils mit den Trennpunkten 10 % und 5 %“. Die Subgruppenergebnisse sind im Detail in Tabelle 4-43 dargestellt.

Für den FACT-G Gesamtscore ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS (eCRF)“. Die Subgruppenergebnisse sind im Detail in Tabelle 4-44 dargestellt.

Für den FACT-G7 Gesamtscore ergab sich jeweils eine potenzielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Alkoholkonsum“ und das Subgruppenmerkmal „vorherige Radiotherapie“. Die Subgruppenergebnisse sind im Detail in Tabelle 4-45 dargestellt.

Für die Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala ECS ergab sich jeweils eine potenzielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Alkoholkonsum“ und das Subgruppenmerkmal „Tumorzell-PD-L1-Expression“ sowohl mit den Trennpunkten 10 % als auch 5 %“. Die Subgruppenergebnisse sind im Detail in Tabelle 4-46 dargestellt.

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT E“- FACT-G-Subskalen aus CA209-648 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Subgruppe	**Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung p-Wert aus Interaktionstest[(1)]**			
	FACT-G PWB (MID = 3)	**FACT-G SWB (MID = 3)**	**FACT-G EWB (MID = 3)**	**FACT-G FWB (MID = 3)**
Alter	0,8786	0,2109	**0,0357***	0,7330
Geschlecht	0,3637	0,1752	0,4157	0,6830
Ethnizität	0,6751	0,2957	0,3759	0,3947
Region (eCRF)	0,7625	0,2887	0,3920	0,7300
Region	0,5729	0,2504	0,3249	0,4608
ECOG-PS (eCRF)	0,6400	0,0724	0,0975	0,1548
Gewicht	0,5715	0,6069	0,2862	0,1554
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	0,8589	0,8043	0,8565	0,7356
Histologischer Grad bei Erstdiagnose	0,7167	**0,0072***	0,1403	0,1979
Lokalisation der Erkrankung bei Erstdiagnose	0,7465	0,5784	0,9199	0,2152
Krankheitsstatus bei aktueller Diagnose	0,4899	0,8419	0,3933	0,7258
Raucherstatus	0,5210	0,1559	0,2581	0,7989
Alkoholkonsum	0,0563	0,9926	0,3058	0,4381
Anzahl an Organen mit Metastasen (IRT)	0,4599	0,4564	0,8362	0,5561
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	0,1914	0,6769	0,9482	0,7915
Vorherige Operation (ausgenommen Biopsie)	0,2297	0,2902	0,8668	0,9967
Vorherige Radiotherapie	0,1910	0,1955	0,2902	0,0830
PD-L1 CPS, Trennpunkt 10	0,6475	0,2756	0,5333	0,4313

Subgruppe	**Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung p-Wert aus Interaktionstest[(1)]**			
	FACT-G PWB (MID = 3)	**FACT-G SWB (MID = 3)**	**FACT-G EWB (MID = 3)**	**FACT-G FWB (MID = 3)**
PD-L1 CPS, Trennpunkt 5	0,9345	0,9339	0,1151	0,3214
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 10 %	0,8293	**0,0187***	0,6775	0,4521
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 5 %	0,8414	0,1133	0,3795	0,3845

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert

CPS: *Combined Positive Score*; ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; eCRF: Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*); EWB: Emotionales Wohlbefinden (*Emotional Well-Being*); FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General;* FWB: Funktionales Wohlbefinden (*Functional Well-Being*); IRT: *Interactive Response Technology;* ITT: *Intention to treat*; MID*: Minimal Important Difference*; PD-L1*: Programmed Death-Ligand 1*; PWB: Körperliches Wohlbefinden (*Physical Well-Being*); SWB: Soziales Wohlbefinden (*Social Well-Being*)

Für die Subskala SWB ergab sich jeweils eine potenzielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „histologischer Grad bei Erstdiagnose“ und das Subgruppenmerkmal „Tumorzell-PD-L1-Expression“ mit dem Trennpunkt 10 %“. Die Subgruppenergebnisse sind im Detail in Tabelle 4-47 dargestellt.

Für die Subskala EWB ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Alter“. Die Subgruppenergebnisse sind im Detail in Tabelle 4-48 dargestellt.

Für die Subskalen PWB und FWB zeigten sich zwischen der Behandlung und den untersuchten Subgruppenmerkmalen keine signifikanten Interaktionen.

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ aus CA209-648 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Subgruppe	**p-Wert aus Interaktionstest[(1)]**			
	Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	**Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)**	**SUE**	**Zum Therapieabbruch führende UE**
Alter	0,9605	0,5268	0,0992	0,9363
Geschlecht	0,7318	0,2269	0,8260	0,9818
Ethnizität	0,1694	0,6863	0,8013	0,8100
Region (eCRF)	0,3857	**0,0311***	0,5098	0,3256
Region	0,1893	0,7968	0,6394	0,7396

Subgruppe	**p-Wert aus Interaktionstest(1)**			
ECOG-PS (eCRF)	0,3931	0,5378	0,8295	0,6353
Gewicht	0,3426	0,9477	0,7133	0,9817
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose	0,7549	0,4753	0,9572	0,9031
Histologischer Grad bei Erstdiagnose	0,4113	0,9157	0,4989	0,5338
Lokalisation der Erkrankung bei Erstdiagnose	0,0812	0,0960	**0,0452***	0,3910
Krankheitsstatus bei aktueller Diagnose	0,3336	0,5924	0,6330	0,2797
Raucherstatus	0,8185	0,4076	0,6720	0,2619
Alkoholkonsum	0,7244	0,7383	0,9883	0,3801
Anzahl an Organen mit Metastasen (IRT)	**0,0305***	0,3498	0,5497	0,3905
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung	0,6826	0,6105	0,5918	0,6004
Vorherige Operation (ausgenommen Biopsie)	0,1869	0,5733	0,9227	0,4038
Vorherige Radiotherapie	0,3952	0,3224	0,1003	0,4907
PD-L1 CPS, Trennpunkt 10	0,6775	0,8378	0,3878	0,6021
PD-L1 CPS, Trennpunkt 5	0,0599	0,0748	0,9248	0,7996
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 10 %	0,5096	0,7653	0,9363	0,4623
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 5 %	0,6900	0,2647	0,8439	0,2337

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* CPS: *Combined Positive Score*; ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; eCRF: Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*); IRT: *Interactive Response Technology;* PD-L1*: Programmed Death-Ligand 1;* SUE: Schwerwiegende(s) UE; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Für den Verträglichkeitsendpunkt „Jegliche UE“ ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Anzahl an Organen mit Metastasen (IRT)“. Die Subgruppenergebnisse sind im Detail in Tabelle 4-49 dargestellt.

Für den Verträglichkeitsendpunkt „Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)“ ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Region“. Die Subgruppenergebnisse sind im Detail in Tabelle 4-50 dargestellt.

Für den Verträglichkeitsendpunkt „SUE“ ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Lokalisation der Erkrankung bei Erstdiagnose“. Die Subgruppenergebnisse sind im Detail in Tabelle 4-51 dargestellt.

Für den Verträglichkeitsendpunkt „Zum Therapieabbruch führende UE“ zeigten sich zwischen der Behandlung und den untersuchten Subgruppenmerkmalen keine signifikanten Interaktionen.

Im nachfolgenden Abschnitt werden für alle Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$) die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen präsentiert. Eine vollumfängliche Darstellung aller Subgruppenanalysen (inkl. Subgruppen für UE von besonderem Interesse sowie relevanten UE auf Ebene von SOC und PT) ist im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

Da der Bewertung von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nur eine Studie (CA209-648) zugrunde liegt, waren Meta-Analysen nicht durchführbar.

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.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-E-Gesamtscore (MID = 27) (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Subgruppen	**Nivolumab + Chemotherapie**			**Chemotherapie**			**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie**	
	N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] (95 %-KI)**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] (95 %-KI)**	**HR[(2)] (95 %-KI) p-Wert[(3)]**	**p-Wert des Interaktionstests[(4)]**
Alle Patienten	152	24 (15,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	140	21 (15,0)	N.A. [11,43; N.A.]	0,62 [0,34; 1,13] 0,1210	
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 10 %								0,0185
< 10 %	52	4 (7,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	55	9 (16,4)	N.A. [8,67; N.A.]	0,21 [0,06; 0,73] 0,0142	
≥ 10 %	100	20 (20,0)	N.A. [13,01; N.A.]	85	12 (14,1)	N.A. [11,43; N.A.]	1,00 [0,48; 2,09] 0,8477	
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 5 %								0,0099
< 5 %	34	2 (5,9)	N.A. [17,38; N.A.]	39	9 (23,1)	9,76 [8,67; N.A.]	0,11 [0,02; 0,54] 0,0026	
≥ 5 %	118	22 (18,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	101	12 (11,9)	N.A. [11,43; N.A.]	1,04 [0,51; 2,13] 0,9968	

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

(2) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Baseline-Wert und Behandlung als Kovariaten

(3) Unstratifizierter Log-Rank-Test

(4) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Baseline-Wert, Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

„Tumorzell-PD-L1-Expression" für die Trennpunkte 10 % sowie 5 % als potenzieller Effektmodifikator bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-E Gesamtscores im Rahmen des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E"

Bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-E Gesamtscores ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nachTumorzell-PD-L1-Expression für die Trennpunkte 10 % sowie 5 %. Für die Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 5 % sowie < 10 % zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie. Für die Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 5 % sowie ≥ 10 % war das Ergebnis konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, d.h. es bestand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-G-Gesamtscores (MID = 3) (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Subgruppen	**Nivolumab + Chemotherapie**			**Chemotherapie**			**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie**	
	N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] (95 %-KI)**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] (95 %-KI)**	**HR[(2)] (95 %-KI) p-Wert[(3)]**	**p-Wert des Interaktionstests[(4)]**
Alle Patienten	153	73 (47,7)	11,14 [7,36; 18,27]	140	70 (50,0)	7,06 [5,26; 8,94]	0,58 [0,41; 0,81] 0,0021	
ECOG-PS (eCRF)								0,0253
0	69	34 (49,3)	13,86 [7,62; 20,40]	68	41 (60,3)	5,98 [2,92; 8,94]	0,37 [0,23; 0,60] 0,0006	
1	84	39 (46,4)	11,14 [5,68; 19,22]	70	28 (40,0)	7,43 [5,65; N.A.]	0,86 [0,52; 1,42] 0,5354	

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

(2) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Baseline-Wert und Behandlung als Kovariaten

(3) Unstratifizierter Log-Rank-Test

(4) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Baseline-Wert, Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status;* eCRF: Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*); HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten;

„ECOG-PS (eCRF)“ als potenzieller Effektmodifikator bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-G Gesamtscores im Rahmen des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“

Bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-G Gesamtscores ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach ECOG-PS (eCRF) (0 oder 1). Für die Patienten mit einem ECOG-PS von 0 war das Ergebnis konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, d.h. es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-G7-Gesamtscores, (MID = 5) (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Subgruppen	**Nivolumab + Chemotherapie**			**Chemotherapie**			**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie**	
	N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] (95 %-KI)**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] (95 %-KI)**	**HR[(2)] (95 %-KI) p-Wert[(3)]**	**p-Wert des Interaktionstests[(4)]**
Alle Patienten	154	42 (27,3)	23,98 [20,40; N.A.]	141	39 (27,7)	16,56 [12,88; N.A.]	0,62 [0,40; 0,96] 0,0279	
Alkoholkonsum								0,0483
Aktuell/Früher	117	38 (32,5)	22,60 [16,00; N.A.]	116	33 (28,4)	16,56 [12,88; N.A.]	0,75 [0,47; 1,20] 0,2377	
Nie/unbekannt	37	4 (10,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	25	6 (24,0)	18,14 [4,96; N.A.]	0,25 [0,07; 0,92] 0,0379	
Vorherige Radiotherapie								0,0388
Ja	29	10 (34,5)	20,14 [8,31; N.A.]	26	1 (3,8)	N.A. [5,03; N.A.]	3,90 [0,48; 31,36] 0,1570	
Nein	125	32 (25,6)	N.A. [21,49; N.A.]	115	38 (33,0)	15,67 [12,85; 27,20]	0,51 [0,32; 0,82] 0,0041	

Datenschnitt: 23. August 2021
(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet
(2) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Baseline-Wert und Behandlung als Kovariaten
(3) Unstratifizierter Log-Rank-Test

(4) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Baseline-Wert, Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten

„Alkoholkonsum" als potenzieller Effektmodifikator bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-G7 Gesamtscores im Rahmen des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E"

Bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-G7 Gesamtscores ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach Alkoholkonsum (aktuell/früher oder nie/unbekannt). Für die Patienten ohne oder mit unbekanntem Alkoholkonsum war das Ergebnis konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, d.h. es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie. Für Patienten mit aktuellem oder früherem Alkoholkonsum zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

„Vorherige Radiotherapie" als potenzieller Effektmodifikator bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-G7 Gesamtscores im Rahmen des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E"

Bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-G7 Gesamtscores ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach vorheriger Radiotherapie (ja oder nein). Für die Patienten ohne vorherige Radiotherapie war das Ergebnis konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, d.h. es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie. Für Patienten mit vorheriger Radiotherapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der ECS, (MID = 11) (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Subgruppen	**Nivolumab + Chemotherapie**			**Chemotherapie**			**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie**	
	N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] (95 %-KI)**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] (95 %-KI)**	**HR[2] (95 %-KI) p-Wert[3]**	**p-Wert des Interaktionstests[4]**
Alle Patienten	154	29 (18,8)	N.A. [27,17; N.A.]	142	30 (21,1)	N.A. [18,14; N.A.]	0,54 [0,32; 0,91] 0,0265	
Alkoholkonsum								0,0273
Aktuell/Früher	117	24 (20,5)	N.A. [23,59; N.A.]	116	22 (19,0)	N.A. [18,33; N.A.]	0,72 [0,40; 1,30] 0,3403	
Nie/unbekannt	37	5 (13,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	26	8 (30,8)	13,60 [5,55; N.A.]	0,17 [0,05; 0,57] 0,0014	
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 10 %								0,0078
< 10 %	53	6 (11,3)	N.A. [21,39; N.A.]	56	15 (26,8)	18,14 [9,76; N.A.]	0,20 [0,08; 0,52] 0,0008	
≥ 10 %	101	23 (22,8)	N.A. [23,59; N.A.]	86	15 (17,4)	N.A. [18,33; N.A.]	0,96 [0,49; 1,85] 0,8099	

Subgruppen	**Nivolumab + Chemotherapie**			**Chemotherapie**			**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie**	
	N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] (95 %-KI)**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] (95 %-KI)**	**HR[(2)] (95 %-KI) p-Wert[(3)]**	**p-Wert des Interaktionstests[(4)]**
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 5 %								0,0363
< 5 %	35	5 (14,3)	N.A. [21,39; N.A.]	40	14 (35,0)	18,14 [8,44; N.A.]	0,24 [0,09; 0,69] 0,0058	
≥ 5 %	119	24 (20,2)	N.A. [27,17; N.A.]	102	16 (15,7)	N.A. [18,33; N.A.]	0,82 [0,43; 1,56] 0,5421	

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

(2) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Baseline-Wert und Behandlung als Kovariaten

(3) Unstratifizierter Log-Rank-Test

(4) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Baseline-Wert, Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; PD-L1*: Programmed Death-Ligand 1*

„Alkoholkonsum“ als potenzieller Effektmodifikator bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der ECS im Rahmen des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“

Bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der ECS ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach Alkoholkonsum (aktuell/früher oder nie/unbekannt). Für die Patienten ohne oder mit unbekanntem Alkoholkonsum war das Ergebnis konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, d.h. es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie. Für Patienten mit aktuellem oder früherem Alkoholkonsum zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

„Tumorzell-PD-L1-Expression“ für die Trennpunkte 10 % sowie 5 % als potenzieller Effektmodifikator bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der ECS im Rahmen des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“

Bei Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der ECS zeigte sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach Tumorzell-PD-L1-Expression für die Trennpunkte 10 % sowie 5 %. Für die Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von < 5 % sowie < 10 % war das Ergebnis konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, d.h. es zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie. Für die Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 5 % sowie ≥ 10 % bestand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der FACT-G-Subskala SWB (MID = 3) (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Subgruppen	**Nivolumab + Chemotherapie**			**Chemotherapie**			**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie**	
	N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] (95 %-KI)**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] (95 %-KI)**	**HR[2] (95 %-KI) p-Wert[3]**	**p-Wert des Interaktionstests[4]**
Alle Patienten	155	39 (25,2)	N.A. [17,38; N.A.]	141	43 (30,5)	15,01 [8,67; N.A.]	0,45 [0,29; 0,71] 0,0026	
Histologischer Grad bei Erstdiagnose								0,0072
GX	15	2 (13,3)	N.A. [10,48; N.A.]	14	5 (35,7)	6,34 [4,21; N.A.]	0,10 [0,01; 0,94] 0,0543	
G1	9	2 (22,2)	N.A. [0,53; N.A.]	7	1 (14,3)	N.A. [4,24; N.A.]	10,35 [0,30; > 99,999] 0,4117	
G2	62	12 (19,4)	N.A. [17,38; N.A.]	47	16 (34,0)	11,14 [4,17; N.A.]	0,30 [0,14; 0,65] 0,0055	
G3	33	13 (39,4)	12,55 [9,36; N.A.]	36	5 (13,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,50 [0,52; 4,34] 0,3258	
Nicht näher angegeben	36	10 (27,8)	20,21 [14,13; N.A.]	37	16 (43,2)	6,54 [2,83; N.A.]	0,38 [0,15; 0,96] 0,0050	

Subgruppen	Nivolumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N	Pat. mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] (95 %-KI)	N	Pat. mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[(1)] (95 %-KI)	HR[(2)] (95 %-KI) p-Wert[(3)]	p-Wert des Interaktionstests[(4)]
Tumorzell-PD-L1-Expression, Trennpunkt 10 %								0,0187
< 10 %	53	9 (17,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	55	21 (38,2)	8,67 [4,17; N.A.]	0,23 [0,10; 0,52] 0,0003	
≥ 10 %	102	30 (29,4)	20,21 [12,55; N.A.]	86	22 (25,6)	N.A. [10,25; N.A.]	0,65 [0,37; 1,15] 0,3157	

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

(2) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Baseline-Wert und Behandlung als Kovariaten

(3) Unstratifizierter Log-Rank-Test

(4) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Baseline-Wert, Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; PD-L1*: Programmed Death-Ligand 1*

„Histologischer Grad bei Erstdiagnose“ als potenzieller Effektmodifikator als potenzieller Effektmodifikator bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der der FACT-G Subskala SWB im Rahmen des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“

Bei Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der FACT-G Subskala SWB ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach histologischem Grad bei Erstdiagnose (GX, G1, G2, G3 oder nicht näher angegeben). Für die Patienten mit einem histologischen Grad G2 oder der Kategorie „nicht näher angegeben“ war das Ergebnis konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, d.h. es zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit

Chemotherapie. Für Patienten mit histologischen Graden GX, G1 und G3 zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

„Tumorzell-PD-L1-Expression für den Trennpunkt 10 %“ als potenzieller Effektmodifikator als potenzieller Effektmodifikator bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der der FACT-G Subskala SWB im Rahmen des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“

Bei Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der FACT-G-Subskala SWB zeigte sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach Tumorzell-PD-L1-Expression für den Trennpunkt 10 % (< 10 % oder ≥ 10 %). Für die Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 10 % war das Ergebnis konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, d.h. es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie. Für die Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 10 % bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ aus CA209-648 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der FACT-G Subskala EWB (MID = 3) (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Subgruppen	**Nivolumab + Chemotherapie**			**Chemotherapie**			**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie**	
	N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] (95 %-KI)**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[1] (95 %-KI)**	**HR[2] (95 %-KI) p-Wert[3]**	**p-Wert des Interaktionstests[4]**
Alle Patienten	154	43 (27,9)	31,38 [18,53; N.A.]	141	37 (26,2)	13,60 [8,90; N.A.]	0,67 [0,42; 1,05] 0,0598	
Alter								0,0357
< 65 Jahre	81	29 (35,8)	12,39 [9,76; N.A.]	74	18 (24,3)	13,60 [8,90; N.A.]	1,03 [0,56; 1,86] 0,7600	
≥ 65 und < 75 Jahre	57	13 (22,8)	31,38 [19,68; N.A.]	55	15 (27,3)	N.A. [6,54; N.A.]	0,50 [0,22; 1,17] 0,0223	
≥ 75 Jahre	16	1 (6,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	12	4 (33,3)	5,55 [0,59; N.A.]	0,11 [0,01; 1,03] 0,0276	

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

(2) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Baseline-Wert und Behandlung als Kovariaten

(3) Unstratifizierter Log-Rank-Test

(4) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Baseline-Wert, Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten

„Alter“ als potenzieller Effektmodifikator als potenzieller Effektmodifikator als potenzieller Effektmodifikator bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der der FACT-G Subskala EWB im Rahmen des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“

Bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der FACT-G Subskala EWB ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach dem Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre oder ≥ 75 Jahre). Für die Patienten im Alter von ≥ 65 und < 75 Jahren sowie ≥ 75 Jahren zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie. Für Patienten im Alter von < 65 Jahren war das Ergebnis konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, d.h. es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus CA209-648 – Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Subgruppen	**Nivolumab + Chemotherapie**			**Chemotherapie**			**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie**	
	N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] (95 %-KI)**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] (95 %-KI)**	**HR[(2)] (95 %-KI) p-Wert[(3)]**	**p-Wert des Interaktionstests[(4)]**
Alle Patienten	155	155 (100,0)	0,10 [0,07; 0,10]	145	144 (99,3)	0,10 [0,07; 0,10]	1,13 [0,90; 1,42] 0,2813	
Anzahl an Organen mit Metastasen (IRT)								0,0305
≤ 1	81	81 (100,0)	0,10 [0,07; 0,10]	69	69 (100,0)	0,10 [0,10; 0,20]	1,46 [1,05; 2,02] 0,0214	
≥ 2	74	74 (100,0)	0,10 [0,07; 0,10]	76	75 (98,7)	0,07 [0,07; 0,10]	0,89 [0,64; 1,24] 0,4722	

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

(2) Unstratifiziertes Cox-Modell

(3) Unstratifizierter Log-Rank-Test

(4) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

HR: *Hazard Ratio*; IRT: *Interactive Response Technology;* KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten

„Anzahl an Organen mit Metastasen (IRT)“ als potenzieller Effektmodifikator bei der Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE im Rahmen des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach Anzahl an Organen mit Metastasen (IRT) (≤ 1 oder ≥ 2). Für die Patienten mit ≤ 1 betroffenem Organ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms. Für Patienten mit ≥ 2 betroffenen Organen war das Ergebnis konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, d.h. es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus CA209-648 – Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Subgruppen	**Nivolumab + Chemotherapie**			**Chemotherapie**			**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie**	
	N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] (95 %-KI)**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] (95 %-KI)**	**HR[2] (95 %-KI) p-Wert[3]**	**p-Wert des Interaktionstests[4]**
Alle Patienten	155	122 (78,7)	2,79 [1,94; 3,71]	145	108 (74,5)	2,99 [2,04; 3,75]	0,93 [0,71; 1,21] 0,5779	
Region (eCRF)								0,0311
Ostasien (Japan, Korea, Taiwan)	89	75 (84,3)	2,37 [1,45; 3,25]	85	61 (71,8)	3,32 [2,30; 3,94]	1,19 [0,85; 1,68] 0,3151	
Restliches Asien (China, Hong Kong, Singapur)	24	13 (54,2)	9,66 [3,42; N.A.]	19	15 (78,9)	2,27 [0,49; 3,94]	0,34 [0,15; 0,75] 0,0056	
Rest der Welt	42	34 (81,0)	2,40 [0,92; 5,09]	41	32 (78,0)	2,10 [1,02; 4,47]	0,89 [0,54; 1,45] 0,6308	

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

(2) Unstratifiziertes Cox-Modell

(3) Unstratifizierter Log-Rank-Test

(4) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

eCRF: Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*); HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten

„Region (eCRF)“ als potenzieller Effektmodifikator bei der Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) im Rahmen des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTACE Grad ≥ 3) ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach Region (Ostasien, restliches Asien oder Rest der Welt). Für Patienten aus dem restlichen Asien (China, Hong Kong, Singapur) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie. Für die Patienten aus der Region Ostasien (Japan, Korea, Taiwan) und dem Rest der Welt war das Ergebnis konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, d.h. es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus CA209-648 – Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE (Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Subgruppen	**Nivolumab + Chemotherapie**			**Chemotherapie**			**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie**	
	N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] (95 %-KI)**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] (95 %-KI)**	**HR[2] (95 %-KI) p-Wert[3]**	**p-Wert des Interaktionstests[4]**
Alle Patienten	155	98 (63,2)	6,05 [4,27; 8,02]	145	77 (53,1)	6,41 [4,40; 8,18]	0,96 [0,71; 1,30] 0,7896	
Lokalisation der Erkrankung bei Erstdiagnose								0,0452
Oberer thorakaler Abschnitt	37	22 (59,5)	5,65 [3,29; N.A.]	25	15 (60,0)	5,32 [1,35; 7,00]	0,80 [0,41; 1,56] 0,5124	
Mittlerer thorakaler Abschnitt	55	39 (70,9)	4,27 [2,79; 7,00]	52	25 (48,1)	9,00 [4,67; 9,56]	1,27 [0,76; 2,13] 0,3537	
Unterer thorakaler Abschnitt	49	26 (53,1)	10,45 [5,85; 18,20]	60	35 (58,3)	5,22 [2,66; 6,83]	0,61 [0,36; 1,02] 0,0592	
Gastroösophagealer Übergang	14	11 (78,6)	2,28 [1,15; 14,82]	8	2 (25,0)	8,18 [4,14; N.A.]	3,60 [0,77; 16,76] 0,0833	

Datenschnitt: 23. August 2021

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

(2) Unstratifiziertes Cox-Modell

(3) Unstratifizierter Log-Rank-Test

(4) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

Subgruppen	Nivolumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
	N	Pat. mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] (95 %-KI)	N	Pat. mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[1] (95 %-KI)	HR[2] (95 %-KI) p-Wert[3]	p-Wert des Interaktionstests[4]
HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten								

„Lokalisation der Erkrankung bei Erstdiagnose“ als potenzieller Effektmodifikator bei der Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE im Rahmen des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE“ ergab sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach Lokalisation der Erkrankung bei Erstdiagnose (oberer thorakaler Abschnitt, mittlerer thorakaler Abschnitt, unterer thorakaler Abschnitt oder gastroösophagealer Übergang). Für alle Patienten war das Ergebnis konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1, d.h. es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

FAZIT Subgruppenanalysen

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich nur sehr vereinzelt potenzielle Effektmodifikationen. In den Endpunktkategorien Mortalität sowie Morbidität ergaben sich zudem keine signifikanten Interaktionsterme.

Grundsätzlich ist in Bezug auf die Subgruppenergebnisse zu beachten, dass die Ableitung separater Nutzenaussagen für Subgruppen allein auf Basis signifikanter Interaktionstests mit hoher Unsicherheit behaftet wäre und somit kein adäquates Vorgehen darstellt. Neben dem Interaktionstest sollte 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 muss erwogen werden, dass es sich um ein zufälliges Ergebnis handelt, weshalb eine getrennte Bewertung der Subgruppen nicht sachgerecht wäre.

In der vorliegenden Teilpopulation ist bei den potenziellen Effektmodifikationen weder ein endpunktübergreifendes Muster noch eine entsprechende Rationale erkennbar. Es liegen somit keine relevanten Hinweise vor, dass sich der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT zwischen verschiedenen Patientengruppen im Anwendungsgebiet unterscheiden könnte. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der gesamten Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TC≥ 1 % für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Da der Bewertung von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nur eine Studie (CA209-648) zugrunde liegt, waren Meta-Analysen nicht durchführbar.

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).

CA209-648 (CheckMate 648)

- Studienbericht [7]
- Studienregistereinträge (inkl. CENTRAL) [33-39]
- Publikation [40]
- Post-hoc-Auswertungen durch Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) für das vorliegende Dossier

- Abschnitt 4.3.1.3.1
- Abschnitt 4.3.1.3.2
- Separater Anhang 4-G

Studienbericht:

1) Bristol-Myers Squibb. Primary Clinical Study Report for Study 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. Stand: 08.06.2021. 2021.

Registereinträge:

2) Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical Co. Ltd. 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 (CheckMate 648) (ClinicalTrials.gov: NCT03143153) [online]. Stand: 02.03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143153 [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.

3) Bristol-Myers Squibb International Corporation. 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 (EU-CTR: 2016-001514-20) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001514-20 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.

4) Bristol Myers Squibb Company. 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 (ICTRP: PER-020-17) [online]. Stand: 13.12.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-020-17 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.

5) Bristol-Myers Squibb International Corporation. 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 (ICTRP: EU-CTR: 2016-001514-20) [online]. Stand: 28.02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001514-20-CZ [Zugriff: 15.03.2022]. 2019.

6) Bristol-Myers Squibb. 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 (ICTRP: NCT03143153) [online]. Stand: 17.05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03143153 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.

7) Bristol-Myers Squibb. 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 (CENTRAL: Clinicaltrials.gov: NCT: NCT03143153) [online]. Stand: 31.05.2018. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01493935/full [Zugriff: 15.03.2022]. 2018.

8) Bristol-Myers Squibb International Corporation. 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 (CENTRAL: EU-CTR: 2016-001514-20-PL) [online]. Stand: 31.03.2019. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01886825/full [Zugriff: 15.03.2022]. 2019.

Studienpublikation:

9) Doki, Y., Ajani, J. A., Kato, K., Xu, J., Wyrwicz, L. et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. The New England journal of medicine 2022; 386(5): 449-462

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Entfällt, da keine Informationsbeschaffung für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

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.***

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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 4-52: 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

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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 4-53: 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.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

Tabelle 4-54: 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 4-55: 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.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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 4-56: 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>	

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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.***

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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).

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Entfällt, da keine Informationsbeschaffung für nicht randomisierte vergleichende Studien durchgeführt wurde.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-57: 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.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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 4-58: 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

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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 4-60: 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.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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.***

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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).

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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 Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt, da keine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durchgeführt wurde.

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.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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.***

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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).

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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 die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet stand die Studie CA209-648 zur Verfügung. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie. Die Studie CA209-648 entspricht nach VerfO des G-BA 5. Kapitel, § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie.

Von der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die interne Validität der Studie war gewährleistet. Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach Tumorzell-PD-L1-Expression, Region, ECOG-PS und Anzahl an Organen mit Metastasen, sodass diesbezüglich von einer Ausgewogenheit der Behandlungsarme innerhalb der Studie ausgegangen werden kann. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Studienebene beeinflussen würden. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist somit als niedrig einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde als niedrig eingestuft. Für alle anderen Endpunkte ist von einem hohem Verzerrungspotential auszugehen.

Zusammenfassend kann für die vorliegenden Nachweise zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in Erstlinienbehandlung in Bezug auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und somit einer hohen Aussagekraft ausgegangen werden. Bei allen übrigen Endpunkten ist die qualitative Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials als mäßig einzustufen.

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.

Im Folgenden leitet BMS den Zusatznutzen im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT Cisplatin in Kombination mit 5-FU (Chemotherapie) mithilfe der Studie CA209-648 der Zulassung entsprechend basierend auf der Teilpopulation der Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % ab.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für alle Endpunktkategorien (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit) auf Basis der Effektschätzer (*Hazard Ratios*) aus den durchgeführten Ereigniszeitanalysen bewertet.

Im vorliegenden Dossier wird der vom 23. August 2021 stammende zweite Datenschnitt der Studie, der zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens auf Anforderung der Europäischen Arzneimittelagentur erfolgte, dargestellt. Es handelt sich hierbei um den zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung aktuellsten Datenschnitt, der die bisher längste mögliche Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben bietet.

Für das Gesamtüberleben ist von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit auszugehen, sodass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene von einer mäßigen Ergebnissicherheit auszugehen, sodass grundsätzlich zunächst Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit ist das Verzerrungspotential ebenfalls als hoch

einzustufen, sodass auch hier grundsätzlich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können.

Die folgende Tabelle 4-63 fasst die Studienergebnisse sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit 5-FU, auf Endpunktebene für die Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (Zulassungspopulation) der Studie CA209-648 zusammen.

Tabelle 4-63: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie CA209-648 (Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %)

Endpunkt RCT	**Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**	
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	HR = 0,59 [95 %-KI: 0,46; 0,76], p < 0,0001 mediane Überlebenszeit (Monate): 15,05 vs. 9,07 21-Monats-Überlebensrate: 37,4 % vs. 14,8 %	**Zusatznutzen: Ausmaß erheblich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Morbidität			
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung			
EQ-5D-VAS	EQ-5D-VAS (MID = 7): HR = 0,51 [95 %-KI: 0,35; 0,76], p = 0,0016	**Zusatznutzen: Ausmaß erheblich** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung			
FACT-E	FACT-E Gesamtscore (MID = 27): HR = 0,66 [95 %-KI: 0,36; 1,21], p = 0,1755	Zusatznutzen nicht belegt	**Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
	FACT-G Gesamtscore (MID = 3): HR = 0,59 [95 %-KI: 0,42; 0,84], p = 0,0041	**Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich**	
	PWB (MID = 3): HR = 0,59 [95 %-KI: 0,41; 0,84], p = 0,0017	**Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich**	
	SWB (MID = 3): HR = 0,49 [95 %-KI: 0,31; 0,77], p = 0,0060	**Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich**	
	EWB (MID = 3): HR = 0,64 [95 %-KI: 0,40; 1,02], p = 0,0388	Zusatznutzen nicht belegt	
	FWB (MID = 3): HR = 0,59 [95 %-KI: 0,40; 0,86], p = 0,0148	**Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich**	
	ECS (MID = 11): HR = 0,54 [95 %-KI: 0,32; 0,92], p = 0,0252	**Zusatznutzen: Ausmaß gering**	
	FACT-G7 Gesamtscore (MID = 5): HR = 0,63 [95 %-KI: 0,40; 0,98], p = 0,0358	**Zusatznutzen: Ausmaß gering**	

Endpunkt RCT	Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	
Verträglichkeit			
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung			
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	*HR = 1,11 [95 %-KI: 0,88; 1,40], p < 0,3660*	*(Zusatznutzen nicht belegt)*	**geringerer Nutzen: Ausmaß gering** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	HR = 0,92 [95 %-KI: 0,71; 1,20], p = 0,5339	Zusatznutzen nicht belegt	
SUE	HR = 0,94 [95 %-KI: 0,69; 1,27], p = 0,6783	Zusatznutzen nicht belegt	
Zum Therapieabbruch führende UE	HR = 1,74 [95 %-KI: 1,13; 2,67], p = 0,0110	**geringerer Nutzen: Ausmaß gering**	
GESAMTSCHAU			
Fazit zum Zusatznutzen Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie			**Erheblicher Zusatznutzen** Wahrscheinlichkeit Hinweis

Datenschnitt: 23. August 2021

Für die Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % herangezogen, für die Verträglichkeitsendpunkte die Safety-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %.

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* ECS: *Esophageal Cancer Subscale;* EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala; EWB: Emotionales Wohlbefinden (*Emotional Well-Being);* FACT-E: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FACT-G7: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-Item Version*; FWB: Funktionales Wohlbefinden (*Functional Well-Being*); HR*: Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); PWB: Körperliches Wohlbefinden *(Physical Well-Being*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SUE: Schwerwiegende(s) UE; SWB: Soziales Wohlbefinden (*Social Well-Being*); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Mortalität

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber dem Kontrollarm (HR = 0,59 [95 %-KI: 0,46; 0,76], p < 0,0001). Dies bedeutet, dass das Sterberisiko im Nivolumab + Chemotherapie-Arm gegenüber dem Kontrollarm um etwa 41 % reduziert war.

Die mediane Überlebenszeit betrug unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie 15,05 Monate [95 %-KI: 11,93; 18,63] und im Kontrollarm 9,07 Monate [95 %-KI: 7,69; 10,02].

Die 21-Monats-Überlebensrate war im Nivolumab + Chemotherapie-Arm mit 37,4 % im Vergleich zum Chemotherapie-Arm mit 14,8 % deutlicher höher.

Durch eine Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer deutlichen Steigerung des therapierelevanten Nutzens gegenüber dem bisherigen

Versorgungsstandard ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich verlängert und das Sterberisiko deutlich gesenkt werden.

Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei dem Endpunkt **Gesamtüberleben**.

Morbidität

Die Morbidität der Patienten in der Studie CA209-648 wurde über den Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des generischen Fragebogens EQ-5D-3L erhoben.

Die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands um ≥ 7 Punkte ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber dem Kontrollarm (HR = 0,51 [95 %-KI: 0,35; 0,76], p = 0,0016). Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung betrug etwa 17 Monate im Nivolumab + Chemotherapie-Arm gegenüber 10 Monaten im Kontrollarm. Zusatzanalysen unter Verwendung weiterer Schwellenwerte für die klinisch relevante Verschlechterung (10 Punkte und 15 Punkte) bestätigen diesen signifikanten Vorteil (siehe separater Anhang 4-G).

Da der Gesundheitszustand der Patienten häufig durch schwere Symptome geprägt wird, ist die EQ-5D-VAS als schwerwiegender Morbiditätsendpunkt zu betrachten.

Insgesamt ergibt sich ein **Anhaltspunkt** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei dem Endpunkt **Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie CA209-648 wurde zur Messung der Lebensqualität der FACT-E eingesetzt. Dieser Fragebeogen enthält den 27 Items umfassenden FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General), der wiederum aus vier Subskalen zum körperlichen, funktionalen, emotionalen und sozialen Wohlbefinden zusammengesetzt ist, sowie die 17 Items umfassende Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala ECS (Esophageal Cancer Subscale). Darüber hinaus wurde eine abgekürzte Version des FACT-G, der FACT-G7, verwendet, welcher eine schnelle Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten ermöglicht.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-E ergab lediglich für den FACT-E Gesamtscore keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In allen übrigen Skalen zum FACT-E zeigte sich dagegen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der Chemotherapie:

- FACT-G Gesamtscore (HR = 0,59 [95 %-KI: 0,42; 0,84], p = 0,0041),

- physisches Wohlbefinden (HR = 0,59 [95 %-KI: 0,41; 0,84], p = 0,0017),
- soziales Wohlbefinden (HR = 0,49 [95 %-KI: 0,31; 0,77], p = 0,0060),
- funktionales Wohlbefinden (HR = 0,59 [95 %-KI: 0,40; 0,86], p = 0,0148),
- Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala ECS (HR = 0,54 [95 %-KI: 0,32; 0,92], p = 0,0252)
- FACT-G7 Gesamtscore (HR = 0,63 [95 %-KI: 0,40; 0,98], p = 0,0358)

Auch im emotionalen Wohlbefinden bestand basierend auf dem Log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (p = 0,0388), im adjustierten Cox-Regressionsmodell jedoch nur ein numerischer Unterschied für die Kombinationstherapie (HR = 0,64 [95 %-KI: 0,40; 1,02]), weshalb hieraus kein Vorteil abgeleitet wird.

Nivolumab wird zusätzlich zur Chemotherapie des Kontrollarms gegeben. Die Tatsache, dass sich für die Lebensqualität der Patienten eine deutliche Verbesserung in fast allen Skalen zeigte, ist besonders im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der Aggressivität dieser Erkrankung mit schlechter Prognose als wichtiger Therapieerfolg mit hoher Relevanz für die Patienten zu bewerten.

Insgesamt ergibt sich ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei dem Endpunkt **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E**.

Verträglichkeit

Bei der Gesamtrate jeglicher UE, der schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) sowie der SUE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Dies ist positiv hervorzuheben, da Nivolumab im Interventionsarm als „Add-on-Therapie“ zusätzlich zur alleinigen Chemotherapie im Kontrollarm gegeben wurde.

Es ergab sich allerdings unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie ein signifikant höheres Risiko für zum Therapieabbruch führende UE (HR = 1,74 [95 %-KI: 1,13; 2,67], p = 0,0110). Der Anteil an Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE betrug im Nivolumab + Chemotherapie-Arm 45,8 % und im Chemotherapie-Arm 21,4 %. Häufigster Grund für einen Therapieabbruch unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie waren dabei Pneumonitis (7 Patienten). Im Kontrollarm war der häufigste Grund für einen Therapieabbruch Kreatininerhöhung im Blut (5 Patienten). Die mediane Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE betrug im Nivolumab + Chemotherapie-Arm etwa 9 Monate gegenüber 14 Monaten im Chemotherapie-Arm. Dies zeigt, dass die betroffenen Patienten vor dem Auftreten eines zum Therapieabbruch führenden UE im Median bereits eine relativ lange Behandlungsdauer aufwiesen (zum

Vergleich: die mediane Behandlungsdauer betrug im Nivolumab + Chemotherapie-Arm insgesamt ca. 6 Monate und im Chemotherapie-Arm insgesamt ca. 3 Monate).

Nivolumab wurde im Interventionsarm zusätzlich zur Chemotherapie des Kontrollarms gegeben. Dementsprechend traten auf SOC/PT-Ebene einzelne UE häufiger unter Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie als unter Chemotherapie alleine auf (siehe separater Anhang 4-G für Details). Dieses Bild zeigte sich jedoch nur in Bezug auf UE jeglichen Grades und nicht für schwere (CTCAE Grad ≥ 3) oder schwerwiegende UE. Hier ergaben sich auf SOC/PT-Ebene lediglich signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie: So zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)", den PT „Progression einer bösartigen Neubildung" sowie den PT „Erbrechen" innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" (siehe separater Anhang 4-G).

Einordnung der Ergebnisse zu UE

Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. Detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit spezifischen UE unter Nivolumab sind in der Fachinformation zu finden. Die in der Studie CA209-648 aufgetretenen UE decken sich mit dem bekannten und zu erwartenden Verträglichkeitsprofil, sodass sie entsprechend den ausgearbeiteten Behandlungsalgorithmen überwiegend behandelt werden können [1].

Im Vergleich zur Chemotherapie allein ergaben sich für Nivolumab trotz der Gabe als „Add-on Therapie" zusätzlich zur Chemotherapie in Bezug auf die Gesamtraten weder bei den schweren UE (CTCAE ≥ Grad 3) noch den schwerwiegende UE signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Lediglich basierend auf dem höheren Risiko für zum Therapieabbruch führende UE im Vergleich zum Kontrollarm ist insgesamt ein **Anhaltspunkt** für einen **geringeren Nutzen** für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Weitere Aspekte

Subgruppenanalysen

Es liegen keine relevanten Hinweise vor, dass sich der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT zwischen verschiedenen Patientengruppen im Anwendungsgebiet unterscheidet. Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich nur sehr vereinzelt potenzielle Effektmodifikationen, wobei jedoch kein endpunktübergreifendes Muster beobachtet wurde. In den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität ergaben sich keine signifikanten Interaktionsterme. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der gesamten Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TC≥ 1 % für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Teilpopulation der Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % der Studie CA209-648 werden als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext betrachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in Erstlinienbehandlung

Das nicht resezierbare fortgeschrittene, rezidivierte oder metastasierte Plattenepithelkarzinom des Ösophagus stellt eine Erkrankung mit sehr schlechter Prognose und geringen Überlebensraten dar. Die Behandlung der Patienten erfolgt im Anwendungsgebiet rein palliativ, kurative Therapieansätze sind keine Option mehr. Leitlinienübergreifend wird die Kombination aus Platin und einem Fluoropyrimidin empfohlen, welche in Deutschland auch mehrheitlich im Rahmen einer Erstlinientherapie eingesetzt wird. Patienten mit einem primär metastasierten Karzinom haben ein relatives Überleben von nur noch ca. 33 % nach einem Jahr. Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen lag das mediane Überleben bei Patienten im Stadium IV und gutem Allgemeinzustand bei weniger als einem Jahr [46]. Mit der vor kurzem erfolgten Einführung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hat sich die Situation zumindest für eine bestimmte Patientenpopulation mit plattenepithelialen Tumoren des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 mit einem medianen Gesamtüberleben von ca. 14 Monaten, verbessert. Es besteht weiterhin ein hoher Bedarf an weiteren neuen Therapieoptionen, welche die Lebenszeit verlängern und die Lebensqualität erhalten oder verbessern können.

Basierend auf den sehr guten Ergebnissen in der Studie CA209-648 stellt Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie eine weitere essenzielle Therapieoption dar.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie im Vergleich zur Behandlung mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie sind folgende Ergebnisse maßgeblich (siehe Tabelle 4-63):

- **Mortalität:** Hinweis auf einen ***erheblichen* Zusatznutzen** hinsichtlich des Gesamtüberlebens
- **Morbidität:** Anhaltspunkt für einen ***erheblichen* Zusatznutzen** hinsichtlich des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** Anhaltspunkt für einen ***beträchtlichen* Zusatznutzen** hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-E

- **Verträglichkeit:** Anhaltspunkt für einen ***geringeren*** **Nutzen** für Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie, der im Ausmaß jedoch nur als gering zu betrachten ist

Die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bietet eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zVT. Die Ergebnisse zu den UE entsprechen dem erwarteten und bekannten Verträglichkeitsprofil und stellen den deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben nicht in Frage.

Insgesamt lässt sich für Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT ableiten.

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 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in Erstlinienbehandlung mit Nivolumab + Chemotherapie	Erheblich
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.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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.

Entfällt, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

[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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet 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.

Entfällt, da keine Surrogatendpunkte herangezogen wurden.

[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, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2022. URL: https://www.fachinfo.de [Zugriff: 08.04.2022]. 2022.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-376 Nivolumab zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus. Stand: 17.05.2021. 2021.

3. Kantar Health. GLOBAL RETROSPECTIVE CHART SURVEY FOR ESOPHAGEAL CANCER TREATMENT PATTERNS. Final Report. Germany. Study Report v1.0. Stand: 02.03.2020. 2020.

4. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Langversion 3.0 [online]. Stand: 10.2021. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023OLl_S3_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2021-11.pdf [Zugriff: 21.03.2022]. 2021.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) [online]. Stand: 15.11.2021. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/756/ [Zugriff: 08.04.2022]. 2021.

6. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 01.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 08.04.2022]. 2022.

7. Bristol-Myers Squibb. Primary Clinical Study Report for Study 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. Stand: 08.06.2021. 2021.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022 [online]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf [Zugriff: 09.02.2022]. 2022.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 23.03.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.

10. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 22.09.2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Zugriff: 05.04.2022]. 2017.

11. Pickard, A. S., Wilke, C. T., Lin, H. W., Lloyd, A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. PharmacoEconomics 2007; 25(5): 365-84.

12. Pickard, A. S., Neary, M. P., Cella, D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes 2007; 5: 70.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 20.10.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf [Zugriff: 08.04.2022]. 2016.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet, NSCLC) [online]. Stand: 20.10.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4023/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab-nAWG-NSCLC_D-231_TrG.pdf [Zugriff: 08.04.2022]. 2016.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 17.03.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_TrG.pdf [Zugriff: 08.04.2022]. 2016.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung) [online]. Stand: 15.08.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5937/2019-08-15_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-440_TrG.pdf [Zugriff: 08.04.2022]. 2019.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) [online]. Stand: 20.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf [Zugriff: 09.02.2022]. 2020.

18. FACIT. FACT-E (Version 4) [online]. Stand: 16.11.2007. URL: https://www.facit.org/measures/FACT-E [Zugriff: 09.02.2022]. 2007.

19. FACIT. FACT-G (Version 4) [online]. Stand: 16.11.2007. URL: https://www.facit.org/measures/FACT-G [Zugriff: 09.02.2022]. 2007.

20. Cella, D., Hahn, E. A., Dineen, K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. Qual Life Res 2002; 11(3): 207-21.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Trastuzumab Emtansin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 214 [online]. Stand: 28.03.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf [Zugriff: 08.04.2022]. 2014.

22. Darling, G., Eton, D. T., Sulman, J., Casson, A. G., Celia, D. Validation of the functional assessment of cancer therapy esophageal cancer subscale. Cancer 2006; 107(4): 854-63.

23. Darling, G. E., Sulman, J., Espin-Garcia, O., Trudel, J. G., Atenafu, E. G. et al. Does it matter how we evaluate HRQOL? Longitudinal comparison of the EORTC QLQ-C30/QLQ-OG25 and FACT-E. J Cancer Surviv 2021; 15(4): 641-650.

24. Yoo, H.-J., Kim, S.-B., Yoon, D. H., Park, S.-I., Kim, J.-H. et al. Translation and validation of Korean Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal (FACT-E) scale with squamous cell carcinoma and chemoradiation-only patients. Quality of Life Research 2012; 21(8): 1451-1457.

25. Kidane, B., Ali, A., Sulman, J., Wong, R., Knox, J. J. et al. Health-related quality of life measure distinguishes between low and high clinical T stages in esophageal cancer. Annals of translational medicine 2018; 6(13): 270-270.

26. Yanez, B., Pearman, T., Lis, C. G., Beaumont, J. L., 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. Ann Oncol 2013; 24(4): 1073-8.

27. Mah, K., Swami, N., Le, L. W., Chow, R., Hannon, B. L. 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): 3750-3757.

28. Pearman, T., Yanez, B., Peipert, J., Wortman, K., Beaumont, J. et al. Ambulatory cancer and US general population reference values and cutoff scores for the functional assessment of cancer therapy. Cancer 2014; 120(18): 2902-9.

29. Yost, K. J., Eton, D. T. Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. Eval Health Prof 2005; 28(2): 172-91.

30. Ringash, J., O'Sullivan, B., Bezjak, A., Redelmeier, D. A. Interpreting clinically significant changes in patient-reported outcomes. Cancer 2007; 110(1): 196-202.

31. Yount, S., List, M., Du, H., Yost, K., Bode, R. et al. A randomized validation study comparing embedded versus extracted FACT Head and Neck Symptom Index scores. Qual Life Res 2007; 16(10): 1615-26.

32. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 13.12.2012. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf [Zugriff: 08.04.2022]. 2012.

33. Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical Co. Ltd. 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 (CheckMate 648) (ClinicalTrials.gov: NCT03143153) [online]. Stand: 02.03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143153 [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.

34. Bristol-Myers Squibb International Corporation. 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 (EU-CTR: 2016-001514-20) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001514-20 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.

35. Bristol Myers Squibb Company. 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 (ICTRP: PER-020-17) [online]. Stand: 13.12.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-020-17 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.

36. Bristol-Myers Squibb International Corporation. 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 (ICTRP: EU-CTR: 2016-001514-20) [online]. Stand: 28.02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001514-20-CZ [Zugriff: 15.03.2022]. 2019.

37. Bristol-Myers Squibb. 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 (ICTRP: NCT03143153) [online]. Stand: 17.05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03143153 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.

38. Bristol-Myers Squibb. 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 (CENTRAL: Clinicaltrials.gov: NCT: NCT03143153) [online]. Stand: 31.05.2018. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01493935/full [Zugriff: 15.03.2022]. 2018.

39. Bristol-Myers Squibb International Corporation. 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 (CENTRAL: EU-CTR: 2016-001514-20-PL) [online]. Stand: 31.03.2019. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01886825/full [Zugriff: 15.03.2022]. 2019.

40. Doki, Y., Ajani, J. A., Kato, K., Xu, J., Wyrwicz, L. et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. The New England journal of medicine 2022; 386(5): 449-462.

41. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. [online]. Stand: 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=DD127327DAC34DC6DAD85398879B3E8F.internet112?__blob=publicationFile [Zugriff: 14.02.2022]. 2021.

42. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Modul 4L - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (OPDIVO®). Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie. [online]. Stand: 16.12.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4372/2020-12-16_Modul4L_Nivolumab.pdf [Zugriff: 05.04.2022]. 2020.

43. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Modul 2L - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (OPDIVO®). Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie [online]. Stand: 16.12.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4370/2020-12-16_Modul2L_Nivolumab.pdf [Zugriff: 05.04.2022]. 2020.

44. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Modul 4P - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (OPDIVO®). Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie [online]. Stand: 24.08.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5037/2021_08_24_Modul4P_Nivolumab.pdf [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.

45. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Modul 2P - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (OPDIVO®). Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie [online]. Stand: 24.08.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5031/2021_08_24_Modul2P_Nivolumab.pdf [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.

46. Thallinger, C. M., Raderer, M., Hejna, M. Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2011; 29(35): 4709-14.

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	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	02.07.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.

S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	Nivolumab	9.255*
S2	Opdivo	182°
S3	BMS-936558	81°
S4	("BMS 936558")	81°
S5	BMS936558	0°
S6	MDX-1106	65°
S7	("MDX 1106")	65°
S8	MDX1106	1°
S9	ONO-4538	124°
S10	"ONO 4538"	124°
S11	ONO4538	0°
S12	946414-94-4	0°
S13	S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	9285*
S14	ti(esophag* OR oesophag*) OR pub(esophag* OR oesophag*) OR ab(esophag* OR oesophag*)	176.132*
S15	(ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*))	3.591.678*
S16	(MESH.EXACT.EXPLODE("Esophageal Neoplasms"))	52.930*
S17	(MESH.EXACT.EXPLODE("Esophagus") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms"))	12.624*
S18	S15 AND S14	73.171*
S19	S18 OR S17 OR S16	85.815*
S20	S19 AND S13	165°
S21	(rtype.exact("Randomized Controlled Trial"))	536.319*
S22	ti,ab,su(randomized)	739.588*
S23	ti,ab,su(placebo)	240.382*

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	02.07.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S24	S23 OR S22 OR S21	1.014.834*
S25	S24 AND S20	31°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	15.03.2022	
Zeitsegment	02.07.2021 bis 15.03.2022(1)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Nivolumab	7.795*
S2	Opdivo	80°
S3	BMS-936558	23°
S4	("BMS 936558")	23°
S5	BMS936558	0°
S6	MDX-1106	4°
S7	("MDX 1106")	4°
S8	MDX1106	1°
S9	ONO-4538	19°
S10	"ONO 4538"	19°
S11	ONO4538	0°
S12	946414-94-4	0°
S13	S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	7.808*
S14	ti(esophag* OR oesophag*) OR pub(esophag* OR oesophag*) OR ab(esophag* OR oesophag*)	181.524*

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	15.03.2022
Zeitsegment	02.07.2021 bis 15.03.2022(1)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S15	(ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*))	3.747.932*
S16	(MESH.EXACT.EXPLODE("Esophageal Neoplasms"))	55.393*
S17	(MESH.EXACT.EXPLODE("Esophagus") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms"))	13.038*
S18	S15 AND S14	76.313*
S19	S18 OR S17 OR S16	89.299*
S20	S19 AND S13	163°
S21	(rtype.exact("Randomized Controlled Trial"))	561.027*
S22	ti,ab,su(randomized)	778.843*
S23	ti,ab,su(placebo)	247.778*
S24	S23 OR S22 OR S21	1.059.652*
S25	S24 AND S20	35°
S26	S25 AND ud(>=20210702)	15°

* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

(1): Zwischen Juli 2021 und März 2022 wurde seitens ProQuest® Dialog® bei MEDLINE bei der Suche in „All Text“ nicht mehr in den Referenzen der Publikationen gesucht, daher sind es generell weniger Treffer zu dem Datum des Updates noch vor Einschränkung nach Zeitsegment.

Datenbankname	CENTRAL
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	02.07.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Nivolumab[a]	1.997
2	Opdivo[a]	115
3	BMS-936558[a]	151
4	"BMS 936558"[a]	151
5	BMS936558[a]	44
6	MDX-1106[a]	27
7	"MDX 1106"[a]	27
8	MDX1106[a]	32
9	ONO-4538[a]	78
10	"ONO 4538"[a]	78
11	ONO4538[a]	4
12	"946414-94-4"[a]	94
13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12[a]	2.006
14	MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees	1.663
15	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw[a]	227.499
16	(esophag*):ti,ab,kw or (oesophag*):ti,ab,kw[a]	17.951
17	#15 and #16[a]	7.433
18	MeSH descriptor: [Esophagus] explode all trees	1.330
19	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	82.548
20	#18 and #19[a]	326
21	#14 or #17 or #20[a]	7.458
22	#13 and #21[a]	81
23	#13 and #21 in „trials“[a]	79

a: word variations have been searched

Datenbankname	CENTRAL
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	15.03.2022
Zeitsegment	02.07.2021 bis 15.03.2022
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Nivolumab[a]	2.278
2	Opdivo[a]	138
3	BMS-936558[a]	168
4	"BMS 936558"[a]	168
5	BMS936558[a]	51
6	MDX-1106[a]	29
7	"MDX 1106"[a]	29
8	MDX1106[a]	34
9	ONO-4538[a]	84
10	"ONO 4538"[a]	84
11	ONO4538[a]	4
12	"946414-94-4"[a]	106
13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12[a]	2.287
14	MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees	1.766
15	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw[a]	239.701
16	(esophag*):ti,ab,kw or (oesophag*):ti,ab,kw[a]	18.737
17	#15 and #16[a]	7.836
18	MeSH descriptor: [Esophagus] explode all trees	1.379
19	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	86.823
20	#18 and #19[a]	349
21	#14 or #17 or #20[a]	7.862
22	#13 and #21[a]	107
23	#13 and #21 in „trials“[a]	105
24	Einschränkung auf “Date added to CENTRAL trials database“: ab 02.07.2021	26
a: word variations have been searched		

Datenbankname	EMBASE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	02.07.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Nivolumab	24.273*
S2	Opdivo	801°
S3	BMS-936558	503°
S4	("BMS 936558")	503°
S5	BMS936558	1°
S6	MDX-1106	331°
S7	("MDX 1106")	331°
S8	MDX1106	5°
S9	ONO-4538	234°
S10	("ONO 4538")	234°
S11	ONO4538	2°
S12	946414-94-4	22.091*
S13	S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	24.377*
S14	(ti(esophag* OR oesophag*) OR pub(esophag* OR oesophag*) OR ab(esophag* OR oesophag*))	267.715*
S15	(ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*))	5.067.698*
S16	(EMB.EXACT.EXPLODE("esophagus tumor"))	94.671*
S17	(EMB.EXACT.EXPLODE("Esophagus") AND EMB.EXACT.EXPLODE("Neoplasm"))	35.221*
S18	S15 AND S14	114.341*
S19	S18 OR S17 OR S16	140.919*
S20	S19 AND S13	689°
S21	ti,ab(random*)	1.692.630*
S22	ti,ab,su(placebo*)	490.434*
S23	(ti,ab(double p/0 blind*))	226.858*
S24	S23 OR S22 OR S21	1.969.720*

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	02.07.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S25	S24 AND S20	147°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	15.03.2022	
Zeitsegment	02.07.2021 bis 15.03.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Nivolumab	28.738*
S2	Opdivo	850°
S3	BMS-936558	506°
S4	("BMS 936558")	506°
S5	BMS936558	1°
S6	MDX-1106	333°
S7	("MDX 1106")	333°
S8	MDX1106	5°
S9	ONO-4538	235°
S10	("ONO 4538")	235°
S11	ONO4538	2°
S12	946414-94-4	26.395*
S13	S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	28.846*
S14	(ti(esophag* OR oesophag*) OR pub(esophag* OR oesophag*) OR ab(esophag* OR oesophag*))	277.154*

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	15.03.2022	
Zeitsegment	02.07.2021 bis 15.03.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S15	(ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*))	5.282.207*
S16	(EMB.EXACT.EXPLODE("esophagus tumor"))	99.245*
S17	(EMB.EXACT.EXPLODE("Esophagus") AND EMB.EXACT.EXPLODE("Neoplasm"))	38.231*
S18	S15 AND S14	119.533*
S19	S18 OR S17 OR S16	149.238*
S20	S19 AND S13	932°
S21	ti,ab(random*)	1.779.899*
S22	ti,ab,su(placebo*)	505.209*
S23	(ti,ab(double p/0 blind*))	234.207*
S24	S23 OR S22 OR S21	2.061.794*
S25	S24 AND S20	206°
S26	S25 AND ud(>=20210702)	68°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt, da keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt, da keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt, da keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt wurde.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov; Basis Search	
Datum der Suche	15.03.2022	
Finale Suche	Suchbegriffe [Basic Search]	Treffer
	(Nivolumab) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	59
	(Opdivo) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	59
	(BMS-936558) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	11
	("BMS 936558") [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	11

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov; Basis Search	
Datum der Suche	15.03.2022	
	(BMS936558) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	11
	(MDX-1106) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	59
	("MDX 1106") [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	59
	(MDX1106) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	59
	(ONO-4538) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	10
	("ONO 4538") [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	10
	(ONO4538) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	10
	(946414-94-4) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	0
Finale Suchstrategie	(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) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	59

Studienregister	ICTRP	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/ (advanced search)	
Datum der Suche	15.03.2022	
Probesuche	**Suchbegriffe**	**Treffer**
1	Nivolumab [Intervention] AND esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag* [Conditions] Recruiting Status is ALL	91 Einträge für 53 Studien
2	Opdivo [Intervention] AND esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag* [Conditions] Recruiting Status is ALL	36 Einträge für 10 Studien
3	BMS-936558 [Intervention] AND esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag* [Conditions] Recruiting Status is ALL	29 Einträge für 9 Studien
4	"BMS 936558" [Intervention] AND esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag* [Conditions] Recruiting Status is ALL	29 Einträge für 9 Studien
5	BMS936558 [Intervention] AND esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag* [Conditions] Recruiting Status is ALL	24 Einträge für 5 Studien
6	MDX-1106 [Intervention] AND esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag* [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge für 0 Studien

Studienregister	ICTRP	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/ (advanced search)	
Datum der Suche	15.03.2022	
7	"MDX 1106" [Intervention] AND esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag* [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge für 0 Studien
8	MDX1106 [Intervention] AND esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag* [Conditions] Recruiting Status is ALL	2 Einträge für 2 Studien
9	ONO-4538 [Intervention] AND esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag* [Conditions] Recruiting Status is ALL	6 Einträge für 6 Studien
10	"ONO 4538" [Intervention] AND esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag* [Conditions] Recruiting Status is ALL	6 Einträge für 6 Studien
11	ONO4538 [Intervention] AND esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag* [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge für 0 Studien
12	946414-94-4 [Intervention] AND esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag* [Conditions] Recruiting Status is ALL	30 Einträge für 9 Studien

Studienregister	ICTRP	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/ (advanced search)	
Datum der Suche	15.03.2022	
Finale Suchstrategie	Nivolumab OR Opdivo OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558 OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR 946414-94-4 [Interventions] AND esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag* [Conditions] Recruiting Status is ALL	92 Einträge für 54 Studien
Gesamttreffer: 54 **Duplikate: 6** **Verbleibende Treffer: 48**		

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	
Datum der Suche	15.03.2022	
Finale Suche	Suchbegriffe	**Treffer**
1	Nivolumab AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	27
2	Opdivo AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	23
3	BMS-936558 AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	15
4	"BMS 936558" AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	0
5	BMS936558 AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	8
6	MDX-1106 AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	3
7	"MDX 1106" AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	0
8	MDX1106 AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	4
9	ONO-4538 AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	8
10	"ONO 4538" AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	0
11	ONO4538 AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	0
12	946414-94-4 AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	20
Finale Suchstrategie	(Nivolumab OR Opdivo OR BMS-936558 OR BMS936558 OR MDX-1106 OR MDX1106 OR ONO-4538 OR 946414-94-4) AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	**27**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt, da keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt, da keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt, da keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt wurde.

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

Folgende Publikationen/Registereinträge wurden mit **Ausschlussgrund A1** (falsches Anwendungsgebiet) im Volltext ausgeschlossen:

1) ClinicalTrials.gov: NCT02872116. Efficacy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Against Chemotherapy in Stomach Cancer or Stomach/Esophagus Junction Cancer (CheckMate649). [online]. Stand: 01.07.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02872116 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021

2) Janjigian, Y. Y., Shitara, K., Moehler, M., Garrido, M., Salman, P. 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. Lancet (London, England) 2021; 398(10294): 27-40.

3) Kang, Y.-K., Chen, L.-T., Ryu, M.-H., Oh, D.-Y., Oh, S. C. et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. Oncology 2022; 23(2): 234-247.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt, da keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt, da keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt, da keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt wurde.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl (exkl. Duplikate)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	59	58	1
ICTRP	48	45	3
EU-CTR	27	26	1
Summe	∑ = 134	∑ = 129	∑ = 5

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

#	Registernummer	Titel	Ausschluss-grund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT02213289	ClinicalTrials.gov: NCT02213289. PANGEA-IMBBP: Personalized Antibodies for Gastro-Esophageal Adenocarcinoma - A 1st Pilot Metastatic Trial of Biologics Beyond Progression [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213289. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[002]	NCT02465060	ClinicalTrials.gov: NCT02465060. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial) [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[003]	NCT02569242	ClinicalTrials.gov: NCT02569242. Study of Nivolumab in Unresectable Advanced or Recurrent Esophageal Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569242. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[004]	NCT02578368	ClinicalTrials.gov: NCT02578368. Chemotherapy Alone vs. Chemotherapy + Surgical Resection in Patients With Limited-metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Esophagogastric Junction [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578368. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A1
[005]	NCT02743494	ClinicalTrials.gov: NCT02743494. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab or Placebo in Participants With Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743494. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1
[006]	NCT02834013	ClinicalTrials.gov: NCT02834013. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834013. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[007]	NCT02864381	ClinicalTrials.gov: NCT02864381. 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 [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864381. [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A1
[008]	NCT02872116	ClinicalTrials.gov: NCT02872116. Efficacy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Against Chemotherapy in Stomach Cancer or Stomach/Esophagus Junction Cancer [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02872116. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1
[009]	NCT02946671	ClinicalTrials.gov: NCT02946671. Study of Pre-operative Combination Therapy With Mogamulizumab and Nivolumab Against Solid Cancer Patients [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946671. [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A5
[010]	NCT03044613	ClinicalTrials.gov: NCT03044613. Nivolumab +/- Relatlimab Prior to Chemoradiation With II/III Gastro/Esophageal Cancer [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03044613. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[011]	NCT03126110	ClinicalTrials.gov: NCT03126110. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[012]	NCT03220009	ClinicalTrials.gov: NCT03220009. Nivolumab or Expectant Observation Following Ipilimumab, Nivolumab, and Surgery in Treating Patients With High Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma [online]. Stand: 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220009. [Zugriff: 15.03.2022]. 2018.	A1
[013]	NCT03241173	ClinicalTrials.gov: NCT03241173. A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173. [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A5
[014]	NCT03278626	ClinicalTrials.gov: NCT03278626. Immune Checkpoint Therapy With Nivolumab Esophageal Squamous Cell Carcinoma [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278626. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[015]	NCT03409848	ClinicalTrials.gov: NCT03409848. Ipilimumab or FOLFOX in Combination With Nivolumab and Trastuzumab in HER2 Positive EsophagoGastric Adenocarcinoma [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409848. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1
[016]	NCT03416244	ClinicalTrials.gov: NCT03416244. 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 [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416244. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[017]	NCT03437200	ClinicalTrials.gov: NCT03437200. Combination of Chemoradiation With Immunotherapy in Inoperable œsophageal Cancer [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437200. [Zugriff: 15.03.2022]. 2019.	A3
[018]	NCT03443856	ClinicalTrials.gov: NCT03443856. Postoperative Immunotherapy vs Standard Chemotherapy for Gastric Cancer With High Risk for Recurrence [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03443856. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1
[019]	NCT03505320	ClinicalTrials.gov: NCT03505320. 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 [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505320. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[020]	NCT03544723	ClinicalTrials.gov: NCT03544723. Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors [online]. Stand: 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723. [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A5
[021]	NCT03544736	ClinicalTrials.gov: NCT03544736. Safety and Feasibility of Irradiation and Nivolumab in Esophageal Cancer (INEC) [online]. Stand: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544736. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[022]	NCT03604991	ClinicalTrials.gov: NCT03604991. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Undergoing Surgery [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03604991. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A1
[023]	NCT03610711	ClinicalTrials.gov: NCT03610711. REACTION (Radiation Enhanced Assessment of Combination Therapies in Immuno-ONcology) - Nivolumab or Nivolumab in Combination With Other Immuno-oncology (IO) Agents After Targeted Systemic Radiation in Patients With Advanced Esophagogastric Cancer [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610711. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[024]	NCT03662659	ClinicalTrials.gov: NCT03662659. An Investigational Study of Immunotherapy Combinations With Chemotherapy in Patients With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancers [online]. Stand: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662659. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1
[025]	NCT03776487	ClinicalTrials.gov: NCT03776487. Nivolumab, Ipilimumab and Chemoradiation in Treating Patients With Resectable Gastric Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776487. [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A5
[026]	NCT03914443	ClinicalTrials.gov: NCT03914443. A Feasibility Trial of Nivolumab With Neoadjuvant CF or DCF Therapy for Locally Advanced Esophageal Carcinoma [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914443. [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A5
[027]	NCT03959293	ClinicalTrials.gov: NCT03959293. Clinical Trial Evaluating FOLFIRI + Durvalumab vs FOLFIRI + Durvalumab and Tremelimumab in Second-line Treatment of Patients With Advanced Gastric or Gastro-oesophageal Junction Adenocarcinoma [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959293. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[028]	NCT03987815	ClinicalTrials.gov: NCT03987815. Neoadjuvant Nivolumab for Operable Esophageal Carcinoma [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03987815. [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A5
[029]	NCT03993353	ClinicalTrials.gov: NCT03993353. Tadalafil and Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993353. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[030]	NCT03995017	ClinicalTrials.gov: NCT03995017. Rucaparib Plus Ramucirumab With or Without Nivolumab in Advanced Gastric and Esophageal Adenocarcinoma [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03995017. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[031]	NCT04062656	ClinicalTrials.gov: NCT04062656. Perioperative Immunotherapy vs. Chemo-immunotherapy in Patients With Advanced GC and AEG [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062656. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1
[032]	NCT04114136	ClinicalTrials.gov: NCT04114136. Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A1
[033]	NCT04161781	ClinicalTrials.gov: NCT04161781. A Study of PET Scans With the Radioactive Tracer 18F-BMS-986229 in Patients With Esophageal, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161781. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[034]	NCT04208958	ClinicalTrials.gov: NCT04208958. Study of VE800 and Nivolumab in Patients With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04208958. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[035]	NCT04229459	ClinicalTrials.gov: NCT04229459. Trial of Nivolumab and Cetuximab After Chemoradiation in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04229459. [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A5
[036]	NCT04359199	ClinicalTrials.gov: NCT04359199. QUantitative Assessment of Swallowing After Radiation (QUASAR) [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359199. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[037]	NCT04423029	ClinicalTrials.gov: NCT04423029. Dose Escalation of DF6002 in Patients With Advanced Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04423029. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[038]	NCT04503967	ClinicalTrials.gov: NCT04503967. Efficacy and Safety of Anlotinib Hydrochloride Combined With Nivolumab in the Treatment of Gastric and Esophageal Cancer [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04503967. [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A5
[039]	NCT04561362	ClinicalTrials.gov: NCT04561362. Study BT8009-100 in Subjects With Nectin-4 Expressing Advanced Solid Tumors Malignancies [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04561362. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[040]	NCT04594811	ClinicalTrials.gov: NCT04594811. NT-I7 in Combination With Nivolumab in Advanced Gastric, Gastro-Esophageal Junction or Esophageal Adenocarcinoma [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04594811. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[041]	NCT04704154	ClinicalTrials.gov: NCT04704154. A Trial to Learn Whether Regorafenib in Combination With Nivolumab Can Improve Tumor Responses and How Safe it is for Participants With Solid Tumors [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04704154. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[042]	NCT04757363	ClinicalTrials.gov: NCT04757363. A Study of Nivolumab Combined With FOLFOX and Regorafenib in People Who Have HER2-Negative Esophagogastric Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04757363. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[043]	NCT04785820	ClinicalTrials.gov: NCT04785820. A Study of RO7121661 and RO7247669 Compared With Nivolumab in Participants With Advanced or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04785820. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A1
[044]	NCT04804696	ClinicalTrials.gov: NCT04804696. Toripalimab With Paclitaxel and Cisplatin as Neoadjuvant Treatment for Esophageal Squamous Cell Carcinoma [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04804696. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[045]	NCT04879368	ClinicalTrials.gov: NCT04879368. RegoNivo vs Standard of Care Chemotherapy in AGOC [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879368. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A1
[046]	NCT04895709	ClinicalTrials.gov: NCT04895709. A Study of BMS-986340 as Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Participants With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895709. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[047]	NCT04936399	ClinicalTrials.gov: NCT04936399. 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 [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04936399. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[048]	NCT04984733	ClinicalTrials.gov: NCT04984733. Temozolomide + Nivolumab in MGMT Methylated Oesophagogastric Cancer [online]. Stand: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04984733. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[049]	NCT05001360	ClinicalTrials.gov: NCT05001360. Study of FMT Combined With Nivolumab in Gastric Cancer [online]. Stand: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05001360. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[050]	NCT05053295	ClinicalTrials.gov: NCT05053295. 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 [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05053295. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[051]	NCT05069935	ClinicalTrials.gov: NCT05069935. FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[052]	NCT05111574	ClinicalTrials.gov: NCT05111574. Using Nivolumab Alone or With Cabozantinib to Prevent Mucosal Melanoma Return After Surgery [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05111574. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A1
[053]	NCT05111626	ClinicalTrials.gov: NCT05111626. Bemarituzumab Plus Chemotherapy and Nivolumab Versus Chemotherapy and Nivolumab for FGFR2b Overexpressed Untreated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05111626. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[054]	NCT05130684	ClinicalTrials.gov: NCT05130684. Neo-NTP-CRT for Locally Advanced ESCC [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05130684. [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[055]	NCT05144854	ClinicalTrials.gov: NCT05144854. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ONO-4538 in Combination With Ipilimumab and Chemotherapy in Chemotherapy-naïve Participants With HER2-negative Unresectable Advanced or Recurrent Gastric Cancer (Including Esophagogastric Junction Cancer) [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05144854. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A1
[056]	NCT05165264	ClinicalTrials.gov: NCT05165264. A Study of Nivolumab Plus Chemotherapy in First Line Treatment of Adult Participants With Advanced or Metastatic Gastric Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05165264. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[057]	NCT05187182	ClinicalTrials.gov: NCT05187182. CA-4948 in Combination With FOLFOX/PD-1 Inhibitor +/- Trastuzumab for Untreated Unresectable Gastric and Esophageal Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187182. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[058]	NCT05213312	ClinicalTrials.gov: NCT05213312. Study of Neoadjuvant Nivolumab or Placebo Plus Chemotherapy Followed by Surgery and Adjuvant Treatment in Subjects With Resectable ESCC [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05213312. [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[59]	ACTRN12619001371189	ICTRP: ACTRN12619001371189. PALEO: A multicentre Phase II clinical trial examining progression free survival following treatment with palliative chemoradioimmunotherapy for metastatic oesophageal cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001371189 [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[60]	EUCTR2015-003339-36	ICTRP: EUCTR2015-003339-36. A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs [online]. Stand: 03.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003339-36 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1
[61]	EUCTR2015-005556-10	ICTRP: EUCTR2015-005556-10. A Randomized, Multicenter, Double Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer - CheckMate 577: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 577 [online]. Stand: 11.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005556-10 [Zugriff: 15.03.2022]. 2019.	A1
[62]	EUCTR2016-001359-36	ICTRP: EUCTR2016-001359-36. A Phase 1/2 Study of the Combination of Lirilumab (Anti-KIR) Plus Nivolumab (Anti-PD-1) or Lirilumab Plus Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Refractory Solid Tumors [online]. Stand: 02.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001359-36 [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A5
[63]	EUCTR2017-002080-18	ICTRP: EUCTR2017-002080-18. Modified FOLFOX plus/minus Nivolumab and Ipilimumab vs. FLOT plus Nivolumab in patients with previously untreated advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction – [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002080-18 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1
[64]	EUCTR2020-004606-60	ICTRP: EUCTR2020-004606-60. A 3-ARM, RANDOMIZED, BLINDED, ACTIVE-CONTROLLED, PHASE II STUDY OF RO7121661, A PD1-TIM3 BISPECIFIC ANTIBODY AND RO7247669, A PD1-LAG3 BISPECIFIC ANTIBODY, COMPARED WITH NIVOLUMAB IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED OR METASTATIC SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS [online]. Stand: 03.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004606-60 [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A1
[65]	JPRN-JapicCTI-142422	ICTRP: JPRN-JapicCTI-142422. An open-label, uncontrolled, multi-centre phase II study to investigate efficacy and safety of ONO-4538 in esophageal cancer patients (ONO-4538-07) [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142422 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[66]	JPRN-JapicCTI-153026	ICTRP: JPRN-JapicCTI-153026. A multicenter, randomized, open-label phase III study to investigate efficacy and safety of ONO-4538 in esophageal cancer patients (ONO-4538-24/BMS CA209473) [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153026 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1
[67]	JPRN-JapicCTI-205400	ICTRP: JPRN-JapicCTI-205400. A Phase II study of Nivolumab plus low dose Ipilimumab as 1st line therapy in patients with advanced gastric or esophago-gastric junction MSI-H tumor [online]. Stand: 09.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205400 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[68]	JPRN-JMA-IIA00408	ICTRP: JPRN-JMA-IIA00408. Nivolumab and chemoradiotherapy for esophageal cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00408 [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A5
[69]	JPRN-jRCT1041200029	ICTRP: JPRN-jRCT1041200029. Safety and efficacy of combination therapy of PDT with Talporfin and nivolumab in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy [online]. Stand: 01.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1041200029 [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[70]	JPRN-jRCT2031180172	ICTRP: JPRN-jRCT2031180172. A feasibility trial of nivolumab with neoadjuvant CF or DCF, FLOT therapy for locally advanced esophageal carcinoma - FRONTiER [online]. Stand: 08.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031180172 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[71]	JPRN-jRCT2051210120	ICTRP: JPRN-jRCT2051210120. An investigator-initiated phase II trial of IMmune checkpoint inhibitor And niraparib for patients with homologous recombination repair GENE-mutated unresectable/recurrent advanced solid tumor - IMAGENE-01 [online]. Stand: 03.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120 [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[72]	JPRN-UMIN000021480	ICTRP: JPRN-UMIN000021480. Phase I study of pre-operative combination therapy with Mogamulizumab (anti-CCR4) and Nivolumab (anti-PD-1) against solid cancer patients - Phase I study of pre-operative combination therapy with Mogamulizumab (anti-CCR4) and Nivolumab (anti-PD-1) against solid cancer patients [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021480 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[73]	JPRN-UMIN000033182	ICTRP: JPRN-UMIN000033182. A multicenter phase II study of Nivolumab monotherapy in recurrent and/or metastatic gastrointestinal cancer patients with high Tumor Mutation Burden (TMB-H) [online]. Stand: 04.2019. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033182 [Zugriff: 15.03.2022]. 2019.	A5
[74]	NCT02465060	ICTRP: NCT02465060. Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060 [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[75]	NCT02834013	ICTRP: NCT02834013. DART: Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834013 [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[76]	NCT02946671	ICTRP: NCT02946671. Phase I Study of Pre-operative Combination Therapy With Mogamulizumab (Anti-CCR4) and Nivolumab (Anti-PD-1) Against Solid Cancer Patients [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02946671 [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A5
[77]	NCT03044613	ICTRP: NCT03044613. Phase IB Trial of Induction Nivolumab or Nivolumab/Relatlimab Prior to Concurrent Chemoradiation in Patients With Operable Stage II/III Esophageal/ Gastroesophageal Junction Cancer [online]. Stand: 04.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03044613 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[78]	NCT03220009	ICTRP: NCT03220009. A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Nivolumab or Expectant Observation Following Neoadjuvant Ipilimumab Plus Nivolumab and Surgical Resection of High-Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220009 [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A1
[79]	NCT03409848	ICTRP: NCT03409848. Ipilimumab or FOLFOX in Combination With Nivolumab and Trastuzumab in Previously Untreated HER2 Positive Locally Advanced or Metastatic EsophagoGastric Adenocarcinoma [online]. Stand: 08.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03409848 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1
[80]	NCT03416244	ICTRP: NCT03416244. 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 [online]. Stand: 11.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03416244 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[81]	NCT03437200	ICTRP: NCT03437200. Phase II Trial in Inoperable œsophageal Cancer Evaluating the Feasibility of the Combination of Definitive Chemoradiation With the Immune Checkpoint Blockers Nivolumab +/- Ipilimumab [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03437200 [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A3
[82]	NCT03443856	ICTRP: NCT03443856. Adjuvant Immunotherapy in Patients With Resected Gastric Cancer Following Preoperative Chemotherapy With High Risk for Recurrence (N+ and/or R1): an Open Label Randomized Controlled Phase-2-study [online]. Stand: 02.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03443856 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1
[83]	NCT03505320	ICTRP: NCT03505320. A Phase 2 Study of Zolbetuximab (IMAB362) as Monotherapy, in Combination With mFOLFOX6 (With or Without Nivolumab) and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic or Locally Advanced Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Whose Tumors Have High or Intermediate Claudin (CLDN) 18.2 Expression [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505320 [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[84]	NCT03544736	ICTRP: NCT03544736. Safety and Feasibility of Irradiation and Nivolumab in Esophageal Cancer (INEC-study) - a Phase I/II Trial [online]. Stand: 10.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03544736 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[85]	NCT03604991	ICTRP: NCT03604991. A Phase II/III Study of Peri-Operative Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Locoregional Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03604991 [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A1
[86]	NCT03662659	ICTRP: NCT03662659. A Randomized, Open-label, Phase II Clinical Trial of Relatlimab (Anti-LAG-3) and Nivolumab in Combination With Chemotherapy Versus Nivolumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients With Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [online]. Stand: 11.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662659 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1
[87]	NCT03987815	ICTRP: NCT03987815. Neoadjuvant Nivolumab for Operable Esophageal Squamous Cell Carcinoma [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987815 [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[88]	NCT03995017	ICTRP: NCT03995017. A Phase I/II Trial of Rucaparib in Combination With Ramucirumab With or Without Nivolumab in Previously Treated Patients With Advanced Gastric and Esophageal Adenocarcinoma (RiME) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03995017 [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A1
[89]	NCT04062656	ICTRP: NCT04062656. Perioperative Immunotherapy vs. Chemo-immunotherapy Stratified by Early Response Evaluation in Patients With Advanced Gastric Cancer (GC) and Adenocarcinoma of the Esophago-gastric Junction (AEG) [online]. Stand: 06.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04062656 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1
[90]	NCT04114136	ICTRP: NCT04114136. A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136 [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A1
[91]	NCT04229459	ICTRP: NCT04229459. A Phase II Study of the Addition of Nivolumab and Cetuximab to Chemoradiation in Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESqCC) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04229459 [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A5
[92]	NCT04423029	ICTRP: NCT04423029. 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 Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications [online]. Stand: 01.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04423029 [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[93]	NCT04503967	ICTRP: NCT04503967. A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Anlotinib Hydrochloride Combined With Nivolumab in the Treatment of Advanced Gastric Adenocarcinoma and Esophageal Squamous Cell Carcinoma as Second-line or Salvage Chemotherapy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04503967 [Zugriff: 15.03.2022]. 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[94]	NCT04561362	ICTRP: NCT04561362. Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT8009 in Patients With Nectin-4 Expressing Advanced Malignancies [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04561362 [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[95]	NCT04594811	ICTRP: NCT04594811. A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of NT-I7 in Combination With Nivolumab in Subjects With Relapsed/Refractory Gastric or Gastro-Esophageal Junction or Esophageal Adenocarcinoma Who Progressed on or Intolerant to 2 or More Prior Lines of Systemic Therapy [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04594811 [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A1
[96]	NCT04757363	ICTRP: NCT04757363. A Phase II Study of Nivolumab in Combination With FOLFOX and Regorafenib in Patients With HER2-Negative Metastatic Esophagogastric Cancer [online]. Stand: 01.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04757363 [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A5
[97]	NCT04879368	ICTRP: NCT04879368. A Randomised Phase III Open Label Study of Regorafenib + Nivolumab vs Standard Chemotherapy in Refractory Advanced Gastro-Oesophageal Cancer (AGOC) [online]. Stand: 09.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04879368 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1
[98]	NCT04936399	ICTRP: NCT04936399. Clinical Characteristics, Outcomes and Quality of Life in Patients With Squamous Cell Oesophageal Carcinoma Receiving Nivolumab After Prior Chemotherapy as Part of an Early Access to Medicines Scheme (EAMS) Program in the United Kingdom [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04936399 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[99]	NCT04984733	ICTRP: NCT04984733. An Open Label Single Arm Phase II Trial in Patients With Advanced Unresectable Previously Treated Oesophagogastric Adenocarcinoma Which is MGMT Deficient [online]. Stand: 10.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04984733 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5
[100]	NCT05001360	ICTRP: NCT05001360. Evaluating the Efficacy and Safety of FMT Capsules XBI-302 Combined With Nivolumab in the Treatment of Anti-PD-1/L1 Resistant Gastric Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05001360 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[101]	NCT05111574	ICTRP: NCT05111574. A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Nivolumab With or Without Cabozantinib in Patients With Resected Mucosal Melanoma [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05111574 [Zugriff: 15.03.2022]. 2022.	A1
[102]	NCT05130684	ICTRP: NCT05130684. Neoadjuvant Nivolumab Plus Paclitaxel/ Cisplatin- Chemo- Radiotherapy (Neo-NTP-CRT) Followed by Esophagectomy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) [online]. Stand: 12.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05130684 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1
[103]	PER-012-16	ICTRP: PER-012-16. A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE BLIND, PHASE III STUDY OF ADJUVANT NIVOLUMAB OR PLACEBO IN SUBJECTS WITH RESECTED LOWER ESOPHAGEAL, OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION CANCER [online]. Stand: 12.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-012-16 [Zugriff: 15.03.2022]. 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[104]	EUCTR2013-002609-78	EU-CTR: 2013-002609-78. A randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002609-78 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A1
[105]	EUCTR2015-000230-29	EU-CTR: 2015-000230-29. Non-Comparative, Open-Label, Multiple Cohort, Phase 1/2 Study of Nivolumab and Nivolumab plus Ipilimumab in Subjects with Virus-Positive and Virus-Negative Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000230-29 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A5
[106]	EUCTR2015-003339-36	EU-CTR: 2015-003339-36. A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003339-36 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[107]	EUCTR2015-005556-10	EU-CTR: 2015-005556-10. A Randomized, Multicenter, Double Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005556-10 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A1
[108]	EUCTR2016-001018-76	EU-CTR: 2016-001018-76. 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 (CheckMate 649: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 649) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001018-76 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A1
[109]	EUCTR2016-001359-36	EU-CTR: 2016-001359-36. A Phase I II Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-KIR (Lirilumab) Administered in Combination with Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A5
[110]	EUCTR2016-004989-25	EU-CTR: 2016-004989-25. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A5
[111]	EUCTR2016-005187-34	EU-CTR: 2016-005187-34. Stereotactic body radiotherapy with immunotherapy in early stage non-small cell lung cancer: tolerability and lung effects [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005187-34 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A1
[112]	EUCTR2017-000624-10	EU-CTR: 2017-000624-10. Ipilimumab or FOLFOX in combination with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2 positive locally advanced or metastastic EsophagoGastric Adenocarcinoma - The randomized phase 2 INTEGA trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000624-10 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A1
[113]	EUCTR2017-002056-86	EU-CTR: 2017-002056-86. A multicenter open-label phase II trial to evaluate Nivolumab and Ipilimumab for 2nd line therapy in elderly	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
		patients with advanced esophageal squamous cell cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002056-86 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	
[114]	EUCTR2017-002080-18	EU-CTR: 2017-002080-18. Modified FOLFOX plus/minus Nivolumab and Ipilimumab vs. FLOT plus Nivolumab in patients with previously untreated advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction – A randomized phase 2 trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002080-18 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A1
[115]	EUCTR2017-002323-25	EU-CTR: 2017-002323-25. Adoptive cell therapy across cancer diagnoses [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A5
[116]	EUCTR2017-004896-30	EU-CTR: 2017-004896-30. A Randomized, Active-Controlled, Blinded, Phase III Clinical Trial of BMS- 986213 (Fixed Dose Combination of Relatlimab anti-LAG-3 and Nivolumab) in Combination with Chemotherapy versus Placebo in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment in Participants with Unresectable, Locally Advanced or Metastatic LAG-3 Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004896-30 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A1
[117]	EUCTR2018-000053-53	EU-CTR: 2018-000053-53. Phase II trial in inoperable œsophageal cancer evaluating the feasibility of the combination of definitive chemoradiation with the immune checkpoint blockers Nivolumab +/- Ipilimumab (CRUCIAL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000053-53 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A3
[118]	EUCTR2018-000383-28	EU-CTR: 2018-000383-28. Perioperative chemotherapy vs. immunotherapy vs. chemo-immunotherapy stratified by early response evaluation in patients with advanced gastric cancer (GC) and adenocarcinoma of the esophago-gastric junction (AEG) (IMAGINE) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000383-28 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A1
[119]	EUCTR2018-000406-36	EU-CTR: 2018-000406-36. Adjuvant immunotherapy in patients with resected gastric cancer following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (N+ and/or R1): an open label randomized controlled phase-2-study (VESTIGE) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
		search/search?query=eudract_number:2018-000406-36 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	
[120]	EUCTR2018-001069-18	EU-CTR: 2018-001069-18. A Randomized, Open-label, Phase II Clinical Trial of Relatlimab (anti-LAG-3) and Nivolumab in Combination with Chemotherapy Versus Nivolumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients with Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001069-18 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A1
[121]	EUCTR2018-001070-20	EU-CTR: 2018-001070-20. A Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 2 Clinical Trial of BMS-986213, in Combination with Various Standard-of-Care Therapeutic Regimens, in Participants with Recurrent, Locally Advanced, or Metastatic Gastric Cancer (GC) or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001070-20 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A1
[122]	EUCTR2018-003546-16	EU-CTR: 2018-003546-16. 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 safety and efficacy of the Second Mitochondrial-derived Activator of Caspases (SMAC) mimetic Debio 1143, when given in combination with the anti-PD-1 antibody nivolumab in patients with specific solid tumors who have progressed during or immediately after anti-PD-1/PD-L1 treatment [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003546-16 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A1
[123]	EUCTR2018-004712-22	EU-CTR: 2018-004712-22. 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) oeso-gastric adenocarcinoma: An open-label GERCOR phase II study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004712-22 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A1
[124]	EUCTR2019-004706-10	EU-CTR: 2019-004706-10. A Phase I/II, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF1001 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
		search/search?query=eudract_number:2019-004706-10 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	
[125]	EUCTR2020-002719-23	EU-CTR: 2020-002719-23. BT8009-100: Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT8009 in Patients with Nectin-4 Expressing Advanced Malignancies [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002719-23 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A5
[126]	EUCTR2020-003359-13	EU-CTR: 2020-003359-13. A Multi-indication, Single-treatment Arm, Open-label Phase 2 Study of Regorafenib and Nivolumab in Combination with dose in Patients with Recurrent or Metastatic Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003359-13 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A5
[127]	EUCTR2020-004175-41	EU-CTR: 2020-004175-41. A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 2 Study of NT-I7 in Combination with Nivolumab versus Nivolumab Monotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Gastric or Gastro-Esophageal Junction or Esophageal Adenocarcinoma who Progressed on or Intolerant to 2 or more Prior Lines of Systemic Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004175-41 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A1
[128]	EUCTR2020-004606-60	EU-CTR: 2020-004606-60. A 3-Arm, Randomized, Blinded, Active-Controlled, Phase Ii Study of Ro7121661, a Pd1-Tim3 Bispecific Antibody and Ro7247669, a Pd1-Lag3 Bispecific Antibody, Compared with Nivolumab in Participants with Advanced or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004606-60 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A1
[129]	EUCTR2021-000038-33	EU-CTR: 2021-000038-33. 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 Monotherapy and in Combination with Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000038-33 [Zugriff: 15.03.2022]. 0000.	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt, da keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt, da keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt, da keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt wurde.

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 4-65 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 4-65 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-648

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Studienziele** • Vergleich des Gesamtüberlebens (OS, O*verall Survival*) von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) mit der Kombination aus Fluorouracil und Cisplatin (Arm C) bei Patienten mit einer Tumorzell-*Programmed Death Ligand-1* (PD-L1)-Expression von ≥ 1 % (PD-L1-TC ≥ 1 %). • Vergleich des OS von Nivolumab in Kombination mit Fluorouracil plus Cisplatin (Arm B) mit der Kombination aus Fluorouracil und Cisplatin (Arm C) bei Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 %. • Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS, *Progression-Free Survival*) von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) mit der Kombination aus Fluorouracil und Cisplatin (Arm C), bewertet durch einen verblindeten unabhängigen zentralen Review (BICR, *Blinded Independent Central Review*) bei Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 %. • Vergleich des PFS von Nivolumab in Kombination mit Fluorouracil plus Cisplatin (Arm B) mit der Kombination aus Fluorouracil und Cisplatin (Arm C), bewertet durch einen BICR bei Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 %. **Sekundäre Studienziele** • Vergleich des OS von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) und Nivolumab in Kombination mit Fluorouracil plus Cisplatin (Arm B) mit der Kombination aus Fluorouracil und Cisplatin (Arm C) bei allen randomisierten Patienten. • Vergleich des PFS von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) und Nivolumab in Kombination mit Fluorouracil plus Cisplatin (Arm B) mit der Kombination aus Fluorouracil und Cisplatin (Arm C), bewertet durch einen BICR bei allen randomisierten Patienten. • Vergleich der objektiven Ansprechrate (ORR, O*bjective Response Rate*) von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) und Nivolumab in Kombination mit Fluorouracil plus Cisplatin (Arm B) mit der Kombination aus Fluorouracil und Cisplatin (Arm C), bewertet durch einen BICR bei Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 %. • Vergleich der ORR von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) und Nivolumab in Kombination mit Fluorouracil plus Cisplatin (Arm B) mit der Kombination aus Fluorouracil und Cisplatin (Arm C), bewertet durch einen BICR bei allen randomisierten Patienten. **Explorative Studienziele** • Beurteilung des PFS von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) und Nivolumab in Kombination mit Fluorouracil plus Cisplatin (Arm B) im Vergleich mit der Kombination aus Fluorouracil und Cisplatin (Arm C), nach Einschätzung des Prüfarztes bei Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % und bei allen randomisierten Patienten. • Beurteilung der ORR von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) und Nivolumab in Kombination mit Fluorouracil plus Cisplatin (Arm B) im Vergleich zu der

		Kombination aus Fluorouracil und Cisplatin (Arm C), nach Einschätzung des Prüfarztes bei Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % und bei allen randomisierten Patienten. • Beurteilung der DOR von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) oder Nivolumab in Kombination mit Fluorouracil plus Cisplatin (Arm B) im Vergleich zu der Kombination aus Fluorouracil und Cisplatin (Arm C), bewertet durch einen BICR und nach Einschätzung des Prüfarztes bei Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % und bei allen randomisierten Patienten. • Beurteilung der Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der zweiten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Beginn der zweiten systemischen Therapielinie oder dem Tod jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat (Progressionsfreies Überleben nach der ersten Folgetherapie [PFS2, *Progression-Free Survival after the Next Line of Subsequent Therapy*]/Zeit bis zur zweiten Folgetherapie [TSST, *Time to Second Subsequent Therapy*]), von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) oder Nivolumab in Kombination mit Fluorouracil plus Cisplatin (Arm B) im Vergleich zu der Kombination aus Fluorouracil und Cisplatin (Arm C), nach Einschätzung des Prüfarztes bei Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % und bei allen randomisierten Patienten. • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) oder Nivolumab in Kombination mit Fluorouracil plus Cisplatin (Arm B) im Vergleich zu der Kombination aus Fluorouracil und Cisplatin (Arm C). • Beschreibung der Immunogenität von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) oder Nivolumab in Kombination mit Fluorouracil plus Cisplatin (Arm B). • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen potenziellen Biomarkern und der klinischen Wirksamkeit (OS, PFS und ORR) und/oder dem Auftreten unerwünschter Ereignisse bei Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) oder Nivolumab in Kombination mit Fluorouracil plus Cisplatin (Arm B). • Beurteilung des allgemeinen Gesundheitsstatus des Patienten anhand der visuellen Analogskala (VAS) und des Nutzwertindexes der dreistufigen Version des *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Level Version* (EQ-5D-3L). • Beurteilung der krebserkrankungsbezogenen Lebensqualität des Patienten anhand des *Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophageal* (FACT-E)-Fragebogens und dessen Komponenten *Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-Item* Version (FACT-G7) und *Esophageal Cancer Subscale* (ECS). **Hypothese** • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab verbessert das OS im Vergleich zu Fluorouracil plus Cisplatin bei Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie (ESCC, *Esophageal Squamous Cell Carcinoma*) mit PD-L1-TC ≥ 1 %. • Nivolumab in Kombination mit Fluorouracil plus Cisplatin verbessert das OS im Vergleich zu Fluorouracil plus Cisplatin bei Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten ESCC mit PD-L1-TC ≥ 1 %.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab verbessert das PFS (bewertet durch einen BICR) im Vergleich zu Fluorouracil plus Cisplatin bei Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten ESCC mit PD-L1-TC ≥ 1 %. • Nivolumab in Kombination mit Fluorouracil plus Cisplatin verbessert das PFS (bewertet durch einen BICR) im Vergleich zu Fluorouracil plus Cisplatin bei Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten ESCC mit PD-L1-TC ≥ 1 %.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie CA209-648 handelt es sich um eine randomisierte Phase-III-Studie mit Nivolumab in Kombination mit entweder Ipilimumab oder Chemotherapie (Fluorouracil + Cisplatin) im Vergleich zu Chemotherapie (Fluorouracil + Cisplatin) bei erwachsenen (≥ 18 Jahre) männlichen und weiblichen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten ESCC, die zuvor nicht mit einer systemischen Therapie behandelt wurden. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis von 1:1:1 zu einem der drei Behandlungsarme (Arm A: Nivolumab + Ipilimumab; Arm B: Nivolumab + Chemotherapie; Arm C: Chemotherapie). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression der Tumorzellen (≥ 1 % versus < 1 % einschließlich unbestimmt), der Region (Ostasien [Japan, Korea, Taiwan] versus restliches Asien [China, Hongkong, Singapur] versus Rest der Welt), dem *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) (0 versus 1) sowie der Anzahl der Organe mit Metastasen (≤ 1 und ≥ 2).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Datum des ersten Protokolls war der 01.06.2016. Bis zum Zeitpunkt des *Data Base Lock* (DBL) am 01.03.2021 gab es fünf globale Protokollrevisionen und ein globales Protokollamendment (Amendment 02, enthalten im Revised Protocol 01). Die wesentlichen globalen Änderungen werden nachfolgend dargestellt. <u>Revised Protocol 01 vom 21.12.2016 (Amendment 02):</u> • CA209-648 (ursprünglich als zweiarmige Phase-II-Studie zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab versus Chemotherapie bei Ösophagus- und Magenkarzinom geplant) wurde in eine randomisierte globale dreiarmige Phase-III-Studie zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (Cisplatin und Fluorouracil) im Vergleich zu Chemotherapie (Cisplatin und Fluorouracil) bei Patienten mit nicht operablem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten zuvor unbehandeltem ESCC geändert. • Die Erweiterung der Ösophagus-Kohorte in eine dreiarmige randomisierte Phase-III-Studie adressiert einen hohen ungedeckten

		medizinischen Bedarf bei der Erstlinienbehandlung des ESCC. Die Magen-Kohorte wurde entfernt. • Der Einschluss von Studienteilnehmern wurde erst nach Genehmigung und Implementierung des Amendment 02 initiiert. <u>Revised Protocol 02 vom 25.10.2017</u> • Der Wortlaut der Beschreibung der Studienteilnehmer wurde von "nicht operablem" zu "nicht resezierbarem" fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus geändert, um die Konsistenz der im Studienprotokoll verwendeten Terminologie zu gewährleisten. • Die Rationale für die Dosierung von Nivolumab in Arm B wurde aktualisiert, um der aktuellen Zulassung der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) von Nivolumab 240 mg alle zwei Wochen (q2w) zu entsprechen und wird derzeit von anderen Gesundheitsbehörden überprüft. • Es wurde präzisiert, dass ein auswertbares PD-L1 Immunhistochemie-Testergebnis durch das Zentrallabor für die Randomisierung erforderlich ist. • Weitere Änderungen zur Anpassung an die *Investigator's Brochure* (IB), zur Vereinfachung von Prozeduren und um Unklarheiten zu beseitigen. <u>Revised Protocol 03 vom 02.02.2018</u> • Die Reinitiierung einer Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach Krankheitsprogression für bis zu einem weiteren Jahr wurde gestrichen. Zusätzlich wurden die Verfahren für die Behandlung nach Krankheitsprogression präzisiert, um die Behandlung auf eine Höchstdauer von 24 Monaten zu begrenzen. • Eine Fortsetzung der immunonkologischen Behandlung über zwei Jahre hinaus ist bei fortgeschrittenen Tumoren, wenn überhaupt, nur von geringem Nutzen. Eine Behandlung über zwei Jahre hinaus ist in Studien mit Nivolumab nicht länger zulässig. <u>Revised Protocol 04 vom 12.09.2018</u> • Die Teilnahme von Patienten aus früheren klinischen Nivolumab-Studien, in denen OS als primärer oder ko-primärer Endpunkt definiert war, wurde beschränkt, da eine Teilnahme an der Studie CA209-648 die Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse der früheren Studien beeinträchtigen könnte. • Lebendimpfstoffe/abgeschwächte Impfstoffe wurden verboten, um mögliche Sicherheitsrisiken auszuschließen. • Das Einschlusskriterium für die Bewertung der Nierenfunktion wurde erweitert, um die Berücksichtigung der gemessenen Kreatinin-Clearance, anstelle der berechneten Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel, zu ermöglichen, da die gemessene Kreatinin-Clearance eine genaue Schätzung der glomerulären Filtrationsrate darstellt. • Cisplatin-Infusionszeiten von mehr als 120 Minuten waren zulässig, wenn der Prüfarzt dies gemäß dem lokalen Behandlungsstandard/dem lokalen Label für erforderlich hielt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Progressionsfreies Überleben nach der ersten Folgetherapie (PFS2, *Progression-Free Survival after the Next Line of Subsequent Therapy*)/Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST, *Time to Second Subsequent Therapy*) wurde als explorativer Endpunkt hinzugefügt, um die Relevanz von bedeutsamen PFS Verbesserungen zu verstehen. • Der Abschnitt zur Beurteilung der Biomarker wurde überarbeitet, um die aktuellen Prioritäten im Biomarker-Analyseplan zu berücksichtigen. • Aktualisierte Angaben zum Studienprogramm wurden hinzugefügt und interne Inkonsistenzen wurden korrigiert. <u>Revised Protocol 05 vom 29.10.2020</u> • Es wurde definiert, dass für den Fall, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten die geplante Anzahl von 136 PFS-Ereignissen per BICR bei Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % im Chemotherapie-Arm wahrscheinlich nicht erreicht werden kann, eine geplante Interimanalyse durchgeführt wird. Falls die Zielanzahl der PFS-Ereignisse nicht erreicht wird, ist durch die Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten eine angemessene Nachbeobachtung des PFS in dieser Patientenpopulation gewährleistet.
4	Patienten/ Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten/ Patienten	**Einschlusskriterien**: Für die Teilnahme an der Studie müssen die folgenden Kriterien erfüllt sein. **Unterzeichnete schriftliche Einverständniserklärung (*Informed Consent*)** a) Die Patienten müssen eine vom *Institutional Review Board* (IRB) / *Independent Ethics Committee* (IEC) genehmigte schriftliche Einverständniserklärung gemäß den behördlichen und institutionellen Richtlinien datiert und unterzeichnet haben. Diese muss vor der Durchführung protokollbezogener Verfahren, die nicht Teil der normalen Behandlung der Patienten sind, eingeholt werden. b) Die Patienten müssen dazu bereit und in der Lage sein, die geplanten Visiten, den Behandlungsplan, die Labortests und andere Anforderungen der Studie zu erfüllen. **Zielpopulation** c) Die Patienten müssen ein histologisch bestätigtes Plattenepithelkarzinom oder ein adenosquamöses Karzinom (mit vorwiegender Plattenepithel-Differenzierung) des Ösophagus vorweisen (gemäß *American Joint Committee on Cancer* [AJCC], 7. Auflage). d) Die Patienten müssen an einem nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten ESCC leiden (gemäß AJCC, 7. Auflage). e) Die Patienten dürfen nicht für kurative Ansätze wie eine definitive Radiochemotherapie und/oder Operation in Frage kommen. f) Keine vorherige systemische Krebstherapie als Primärtherapie bei fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Eine vorherige adjuvante, neoadjuvante oder definitive

		Chemotherapie/Radiotherapie/Radiochemotherapie für ESCC ist zulässig, wenn sie im Rahmen einer kurativen Behandlung erfolgt und vor der Aufnahme in die Studie abgeschlossen ist. Nach Abschluss einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie oder nach Abschluss einer multimodalen Therapie (Chemotherapie und Radiochemotherapie) bei lokal fortgeschrittenen Erkrankungen ist eine rezidivfreie Zeit von 24 Wochen erforderlich. g) ECOG-PS von ≤ 1. h) Die Patienten müssen mindestens eine messbare Läsion mittels Computertomographie (CT) oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) nach den *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) 1.1 Kriterien aufweisen; die radiologische Tumorbeurteilung muss innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt werden. i) Tumorgewebe muss für Biomarkeranalysen zur Verfügung gestellt werden. Vor der Verabreichung der Studienmedikation muss entweder ein Formalin-fixierter, in Paraffin eingebetteter Tumorgewebeblock oder 15 ungefärbte Tumorgewebeschnitte mit zugehörigem Pathologiebericht (falls vorhanden) zur Biomarker-Bewertung eingereicht werden. Die Tumorgewebeprobe kann frisch oder archiviert sein, wenn sie innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung entnommen wurde, und es darf keine systemische Therapie (z. B. adjuvant) nach der Entnahme der Probe stattgefunden haben. Das Gewebe muss eine Kernnadelbiopsie, Exzisions- oder Inzisionsbiopsie sein. Feinnadelbiopsien oder Drainagen von Pleuraergüssen mit Zytospins gelten nicht als geeignet für die Überprüfung von Biomarkern und die Randomisierung. Biopsien von Knochenläsionen, die keine Weichteilkomponente aufweisen, oder entkalkte Knochentumorproben sind ebenfalls nicht zulässig. j) Um randomisiert zu werden, muss ein Patient eine auswertbare PD-L1-Expressionsklassifizierung (≥ 1 % oder < 1 % oder unbestimmt) vorweisen, die durch das Zentrallabor bestimmt wurde. Patienten mit nicht auswertbaren Ergebnissen werden nicht zur Randomisierung zugelassen. k) Erneuter Einschluss von Patienten: Diese Studie erlaubt den erneuten Einschluss von Patienten, die die Studie bereits vor Beginn der Behandlung wieder abgebrochen haben (d. h., wenn der Patient noch nicht randomisiert wurde). Bei einem erneuten Einschluss muss der Patient erneut einwilligen sowie eine neue Patientennummer zugewiesen bekommen. l) Alle erforderlichen Baseline-Laborwerte werden beurteilt und sollten innerhalb von 14 Tagen vor der Verabreichung der Studienmedikation erhoben werden. Die Screening-Laborwerte müssen den folgenden Kriterien entsprechen: i) Leukozyten ≥ 2.000/µl ii) Neutrophile ≥ 1.500/µl iii) Thrombozyten ≥ 100 x 10^3/µl iv) Hämoglobin ≥ 9,0 g/dl v) Berechnete Kreatinin-Clearance (CrCl, *Creatinine Clearance*) > 60 ml/min (unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel)

		$\text{Frauen CrCl} = \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Gewicht [kg]} \times 0{,}85}{72 \times \text{Serum-Kreatinin } \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right]}$ $\text{Männer CrCl} = \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Gewicht [kg]} \times 1{,}00}{72 \times \text{Serum-Kreatinin } \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right]}$ oder gemessene CrCl > 60 ml/min (unter Verwendung einer bevorzugten Methode gemäß lokalem Standard) vi) Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤ 3,0 x der oberen Grenze des Normbereichs (ULN, *Upper Limit of Normal* (oder ≤ 5,0 x ULN, wenn Lebermetastasen vorhanden sind) vii) Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 3,0 x ULN (oder ≤ 5,0 x ULN wenn Lebermetastasen vorhanden sind) viii) Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x ULN (außer bei Patienten mit Gilbert-Syndrom, die einen Gesamt-Bilirubinwert von < 3,0 x ULN haben müssen). **Alter und Reproduktionsstatus** m) Männer und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren n) Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest (Mindestsensitivität 25 *International Units* (IU)/l oder äquivalente HCG-Einheiten) innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der Studienmedikation haben. o) Frauen dürfen nicht stillen. p) Frauen im gebärfähigen Alter, die in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm oder den Nivolumab + Chemotherapie-Arm randomisiert wurden, müssen sich verpflichten, während der Dauer der Studienbehandlung und fünf Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung (d. h. 30 Tage [Dauer des Ovulationszyklus] zuzüglich etwa fünf Halbwertszeiten des Prüfpräparates) die Anweisungen für Verhütungsmethode(n) zu befolgen. q) Männer, die in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm oder den Nivolumab + Chemotherapie-Arm randomisiert wurden und die mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, müssen sich bereit erklären, die Anweisungen für Verhütungsmethoden für die Dauer der Studienbehandlung und sieben Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zu befolgen (d. h. 90 Tage [Dauer des Spermienumsatzes] zuzüglich etwa fünf Halbwertszeiten des Prüfpräparates). Darüber hinaus müssen die männlichen Patienten bereit sein, während dieses Zeitraums auf Samenspenden zu verzichten. r) Frauen im gebärfähigen Alter, die in die Chemotherapie-Arme randomisiert wurden, müssen sich außerdem bereit erklären, ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses für die Dauer der Behandlung mit der Chemotherapie plus fünf Halbwertszeiten der Chemotherapie und plus 30 Tage (Dauer des Ovulationszyklus) oder eine in den lokalen Fachinformationen der erhaltenen Chemotherapie-Medikamente angegebene Dauer, je nachdem, welche länger ist, die Anweisungen für Verhütungsmethode(n) zu befolgen. s) Männliche Patienten, die in die Chemotherapie-Arme randomisiert wurden und mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, müssen sich ebenfalls bereit erklären, die Anweisungen für die Verhütungsmethode(n) für die Dauer der Behandlung mit Chemotherapie plus fünf Halbwertszeiten der Chemotherapie und plus 90 Tage (Dauer des Spermienumsatzes) oder eine in den

		jeweiligen Fachinformationen der erhaltenen Chemotherapie-Medikamente angegebene Dauer zu befolgen, je nachdem, welche länger ist. Darüber hinaus müssen die männlichen Patienten bereit sein, während dieser Zeit auf eine Samenspende zu verzichten. Männer mit Azoospermie sind von den Verhütungsvorschriften ausgenommen. Frauen im gebärfähigen Alter, die durchgehend nicht heterosexuell aktiv sind, sind ebenfalls von der Verhütungspflicht befreit, müssen sich aber dennoch einem Schwangerschaftstest, wie in diesem Abschnitt beschrieben, unterziehen. **Ausschlusskriterien** **Ausnahmen zur Erkrankung** a) Patienten mit Adenokarzinom. Patienten mit jeglicher Metastasierung im Gehirn oder in den Meningen die symptomatisch oder behandlungsbedürftig ist. Patienten können randomisiert werden, wenn die Metastasierung symptomlos ist und keine Behandlung erfordert. b) Patienten mit hohem Blutungs- oder Fistelrisiko aufgrund einer offensichtlichen Invasion des Tumors in Organe (Aorta oder Trachea), die an die Ösophagusläsionen angrenzen. **Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen** c) Die Patienten müssen sich mindestens 14 Tage vor der Randomisierung von den Folgen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer erheblichen traumatischen Verletzung erholt haben. d) Frühere bösartige Erkrankungen, die innerhalb der letzten drei Jahre eine aktive Behandlung erforderten, mit Ausnahme von heilbaren lokalen Krebserkrankungen, die offensichtlich geheilt wurden, wie Basal- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, oberflächlicher Blasenkrebs oder Carcinoma *in situ* der Prostata, der Zervix oder der Brust. e) Patienten mit aktiver, bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung. Patienten mit Diabetes mellitus Typ I, Residualhypothyreose aufgrund einer Autoimmunthyreoiditis, die lediglich eine Hormonsubstitution erfordert, und Hauterkrankungen (wie Vitiligo, Psoriasis oder Alopezie), die keine systemische Behandlung erfordern, sind zur Studienteilnahme zugelassen. Im Zweifelsfall wird empfohlen, vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung einen medizinischen Berater von Bristol-Myers Squibb (BMS) zu konsultieren. f) Patienten mit einer Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg Prednison-Äquivalent täglich) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung erfordert. Inhalative oder topische Steroide und Nebennierenersatzsteroiddosen > 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag sind zulässig, wenn keine aktive Autoimmunerkrankung vorliegt. g) Vorherige Behandlung mit einem Anti-*Programmed Death-1* (PD-1)-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4* (CTLA-4)-Antikörper oder einem anderen Antikörper oder Medikament, das spezifisch auf die Co-Stimulation von T-Zellen oder Checkpoint-Signalwege abzielt.

		h) Alle Toxizitäten, die auf eine vorherige Krebstherapie zurückzuführen sind, mit Ausnahme von Alopezie und Fatigue, müssen vor der Verabreichung der Studienmedikation auf Grad 1 (*National Cancer Institute* [NCI] *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] Version 4) oder den Ausgangswert zurückgegangen sein. i) Jede schwerwiegende oder unkontrollierte medizinische Erkrankung oder aktive Infektion, die nach Ansicht des Prüfarztes das mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung der Studienmedikation verbundene Risiko erhöhen oder die Fähigkeit des Patienten, die Studienmedikation zu erhalten, beeinträchtigen könnte. j) Patienten mit unkontrollierbaren, tumorbedingten Schmerzen. k) Patienten mit erheblicher Unterernährung. Patienten werden ausgeschlossen, wenn sie eine intravenöse Hyperalimentation erhalten oder eine kontinuierliche Infusionstherapie mit Krankenhausaufenthalt benötigen. Patienten, deren Ernährung ≥ 28 Tage vor der Randomisierung gut kontrolliert war, können aufgenommen werden. l) Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung, die symptomatisch ist oder die Erkennung oder Behandlung einer vermuteten arzneimittelbedingten Lungentoxizität beeinträchtigen könnte. m) Patienten mit einer peripheren Neuropathie > Grad 1. n) Bekannter positiver Test auf das humane Immundefizienz-Virus (HIV) oder bekanntes erworbenes Immundefizienz-Syndrom (AIDS, *Acquired Immune Deficiency Syndrome*). Hinweis: HIV-Tests müssen an den Standorten durchgeführt werden, an denen dies lokal vorgeschrieben ist. o) Bekannter medizinischer Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes das mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung der Studienmedikation verbundene Risiko erhöht oder die Interpretation der Sicherheitsergebnisse beeinträchtigen würde. p) Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Behandlung einen Lebendimpfstoff / abgeschwächten Impfstoff erhalten haben. **Physikalische und Labortest-Befunde** q) Jedes positive Testergebnis für das Hepatitis-B-Virus oder das Hepatitis-C-Virus, das auf das Vorhandensein des Virus hinweist, z. B. positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg, australisches Antigen) oder positiver Hepatitis-C-Antikörper (Anti-HCV) (außer wenn HCV-Ribonukleinsäure [RNA, *Ribonucleic Acid*] negativ). **Allergien und unerwünschte Arzneimittelreaktionen** r) Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Bestandteile der Studienmedikation in der Vorgeschichte. s) Kontraindikationen gegen eines der Studienmedikamente des Chemotherapieschemas (Fluorouracil oder Cisplatin). Die Prüfärzte sollten sich auf die Packungsbeilage der Chemotherapeutika beziehen. **Andere Ausschlusskriterien** t) Gefangene oder Personen, die unfreiwillig inhaftiert sind. Hinweis: Unter bestimmten Umständen kann eine Person, die inhaftiert wurde, in die Studie eingeschlossen werden oder weiterhin als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienteilnehmer zugelassen werden. Es gelten strenge Bedingungen und eine Genehmigung von BMS ist erforderlich. u) Patienten, die zur Behandlung einer psychiatrischen oder körperlichen Krankheit (z. B. einer Infektionskrankheit) zwangsweise inhaftiert sind. v) Teilnahme an einer früheren klinischen Studie mit Nivolumab, einschließlich Teilnehmern in Vergleichsarmen, in der das Gesamtüberleben als primärer oder ko-primärer Endpunkt definiert ist und in der die Analyse auf der Grundlage des primären Endpunkts noch nicht abgeschlossen ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 187 Studienzentren in 26 Ländern (Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Österreich, Peru, Polen, Südkorea, Tschechische Republik, Rumänien, Russland, Singapur, Spanien, Taiwan, Türkei, USA und Vereinigtes Königreich) Insgesamt schlossen 182 Zentren Patienten ein.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Nivolumab + Ipilimumab (Arm A)</u> Die in Arm A randomisierten Patienten erhielten Nivolumab in einer Dosis von 3 mg/kg als 30-minütige intravenöse (IV) Infusion an Tag eins jedes Behandlungszyklus alle zwei Wochen und Ipilimumab in einer Dosis von 1 mg/kg alle drei Zyklen (d. h. alle sechs Wochen) bis zum Progress, nicht tolerierbarer Toxizität, Widerruf der Einwilligung oder dem Abschluss der 24-monatigen Behandlung, je nachdem, was zuerst eintritt. Nivolumab und Ipilimumab wurden bis zu 24 Monate lang verabreicht, sofern keine Krankheitsprogression oder nicht tolerierbare Toxizität auftrat. Erfüllte ein Patient die Kriterien für das Absetzen von Nivolumab, nicht aber für Ipilimumab, so wurden sowohl Nivolumab als auch Ipilimumab abgesetzt. Wurden die Abbruchkriterien für Ipilimumab, aber nicht für Nivolumab erfüllt, konnte die Behandlung mit Nivolumab fortgesetzt werden, wenn Ipilimumab abgesetzt wurde. <u>Nivolumab + Cisplatin + Fluorouracil (Arm B)</u> Patienten, die in Arm B randomisiert wurden, erhielten eine Behandlung mit Nivolumab 240 mg als 30-minütige Infusion an Tag eins und Tag 15 (d. h. alle zwei Wochen), Fluorouracil 800 mg/m²/Tag als intravenöse Dauerinfusion an Tag eins bis Tag fünf (für fünf Tage) und Cisplatin 80 mg/m² als 30- bis 120-minütige Infusion an Tag eins des vierwöchigen Zyklus. Die Patienten durften mit Cisplatin 80 mg/m² als IV-Infusion über einen Zeitraum von mehr als 120 Minuten behandelt werden, wenn dies dem lokalen Behandlungsstandard/der lokalen Zulassung entsprach. Die Behandlung wurde bis zum Progress, nicht tolerierbarer Toxizität oder dem Widerruf der Einwilligung fortgesetzt, je nachdem, was zuerst auftrat. Die Behandlung mit Nivolumab wurde bis zu 24 Monate lang fortgesetzt, sofern keine Krankheitsprogression oder nicht tolerierbare Toxizität auftrat. Die Chemotherapie wurde gemäß dem Dosierungsschema der Studie verabreicht. Wurde die Chemotherapie oder Nivolumab abgesetzt,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		konnte die Behandlung mit den anderen Studienbehandlungen fortgesetzt werden. <u>Cisplatin + Fluorouracil (Arm C)</u> Patienten, die in Arm C randomisiert wurden, erhielten eine Behandlung mit Fluorouracil 800 mg/m²/Tag als intravenöse Dauerinfusion an Tag eins bis Tag fünf (über fünf Tage) und Cisplatin 80 mg/m² als 30- bis 120-minütige Infusion an Tag eins des vierwöchigen Zyklus. Die Patienten durften eine Behandlung mit Cisplatin 80 mg/m² als IV-Infusion über einen Zeitraum von mehr als 120 Minuten erhalten, wenn dies dem lokalen Behandlungsstandard/der lokalen Zulassung entsprach. Die Behandlung wurde bis zum Progress, nicht tolerierbarer Toxizität, Widerruf der Einwilligung oder bis zum Ende der Studie fortgesetzt, je nachdem, was zuerst auftrat. Dosissteigerungen oder -reduzierungen von Nivolumab und Ipilimumab waren nicht zulässig. Die Verabreichung von Nivolumab und/oder Ipilimumab konnte unterbrochen, verzögert oder abgesetzt werden, je nachdem, wie gut der Patient die Behandlung tolerierte. Eine Behandlung über die anfängliche, vom Prüfarzt nach RECIST 1.1 definierte Progression hinaus war in den Studienarmen Nivolumab + Ipilimumab oder Nivolumab + Chemotherapie erlaubt, wenn der Patient einen vom Prüfarzt festgestellten klinischen Nutzen hatte und die Behandlung tolerierte. Die Dosis von Fluorouracil und/oder Cisplatin konnte unterbrochen, verzögert, reduziert oder abgesetzt werden, je nachdem, wie gut der Patient die Behandlung tolerierte. Wenn die Verabreichung entweder von Fluorouracil oder Cisplatin unterbrochen wurde, konnte die Behandlung mit der jeweils anderen Studienmedikation für die verbleibende Anzahl an Zyklen fortgesetzt werden. Gemäß Studienprotokoll war nach dem Absetzen von Cisplatin eine erneute Dosissteigerung von Fluorouracil nach Ermessen des Prüfarztes (oder gemäß lokalen Standards) möglich, wenn vermutet wurde, dass die Toxizität hauptsächlich von der Behandlung mit Cisplatin ausging.
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt</u> • OS bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren • PFS (bewertet durch BICR) bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren <u>Sekundäre Endpunkte</u> • OS bei allen randomisierten Patienten • PFS (bewertet durch BICR) bei allen randomisierten Patienten • ORR (bewertet durch BICR) bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren und bei allen randomisierten Patienten <u>Explorative Endpunkte</u> • PFS (nach Einschätzung des Prüfarztes) bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren und bei allen randomisierten Patienten • ORR (nach Einschätzung des Prüfarztes) bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren und bei allen randomisierten Patienten • Dauer des Ansprechens (DOR, *Duration Of Response*) • PFS2/TSST bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren und bei allen randomisierten Patienten. <u>Explorative Endpunkte zur Verträglichkeit</u> • Inzidenz von Todesfällen, unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), zum Therapieabbruch führenden UE, zu einer Dosisänderung führenden UE, spezifischen UE, spezifischen immunvermittelten UE (imUE) und weiteren UE von besonderem Interesse (OESI, *Other Events of Special Interest*). <u>Explorative Endpunkte zur Pharmakokinetik</u> • Die Pharmakokinetik (PK) wird anhand von Serumkonzentrations-Zeit-Daten gemessen. <u>Explorative Endpunkte zu patientenberichteten Ergebnissen (PRO, *Patient Reported Outcomes*)</u> • *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Level Version* (EQ-5D-3L) inklusive Visueller Analogskala (VAS) • *Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophageal* (FACT-E)-Fragebogen und dessen Komponenten *Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-Item* Version (FACT-G7) und *Esophageal Cancer Subscale* (ECS) <u>Explorative Endpunkte zur Immunogenität</u> • Anti-Drug-Antikörper (ADA, *Anti-Drug-Antibody*) und neutralisierende Antikörper (NAb, *Neutralizing Antibody*) gegen Nivolumab und Ipilimumab <u>Explorative Endpunkte zu Biomarkern</u> • PD-L1-Expression der Tumorzellen • PD-L1 durch *Combined Positive Score* (CPS) • Status der Mikrosatelliteninstabilität (MSI) <u>Mortalität / Morbidität (primäre und sekundäre Endpunkte)</u> Mortalität (OS) war definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes. Bei Patienten ohne

		dokumentierten Tod wurde das OS an dem letzten bekannten Datum, an dem der Patienten am Leben war, zensiert. Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß BICR oder dem Tod jedweder Ursache. Patienten ohne Baseline-Scan wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert (unabhängig vom Tod). Patienten, bei denen im Rahmen der Studie keine Tumoruntersuchungen durchgeführt wurden und die nicht (oder erst nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie) verstarben, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Bei Patienten, die ohne vorherige Krankheitsprogression gemäß BICR (und ohne vorherigen Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie) verstarben, wurde das Progressionsdatum mit dem Tag des Todes gleichgesetzt. Patienten, die keine dokumentierte Krankheitsprogression gemäß BICR und RECIST1.1-Kriterien hatten und nicht verstarben, wurden am Datum der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung am oder vor Beginn der nachfolgenden Krebstherapie zensiert. Patienten, die eine nachfolgende Krebstherapie begonnen hatten, ohne dass zuvor eine Krankheitsprogression gemäß BICR gemeldet wurde, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung am oder vor Beginn der nachfolgenden Krebstherapie zensiert. (Hinweis: Die im vorliegenden Dossier herangezogene Operationalisierung des PFS weicht von der vorstehenden primären Definition des PFS in der Studie ab. Die Analysen im Dossier beinhalten keine Zensierung aufgrund des Beginns einer Folgetherapie, so dass auch Krankheitsprogressionen oder Todesfälle nach Beginn der Folgetherapie als Ereignis zählen.) Die ORR war definiert als die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen (BOR, *Best Overall Response*) von einem kompletten Ansprechen (CR, *Complete Response*) oder partiellen Ansprechen (PR, *Partial Response*) geteilt durch die Anzahl der randomisierten Patienten in der Population für jede Behandlungsgruppe. BOR war definiert als das beste Ansprechen gemäß BICR nach RECIST 1.1, das zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der objektiv dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Datum der nachfolgenden Krebstherapie (einschließlich tumorgerichteter Strahlentherapie und tumorgerichteter Operation) festgestellt wurde, je nachdem, was zuerst eintrat. Bei Patienten ohne dokumentierte Progression oder nachfolgende Krebstherapie trugen alle verfügbaren Bewertungen des Ansprechens zur Bestimmung des BOR bei. Bei Patienten, die die Behandlung nach einer Progression fortsetzten, wurde das BOR basierend auf den Bewertungen des Ansprechens bestimmt, die vor der ersten Progression nach RECIST 1.1 erfolgten. Die Dauer des Ansprechens (gemäß der Bewertung durch BICR und der Bewertung durch den Prüfarzt) war definiert als die Zeit zwischen dem Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR) und dem Datum der ersten Progression gemäß RECIST 1.1 oder dem Tod jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Bei Patienten, bei denen weder eine Progression der Erkrankung noch der Tod eintrat, wurde die Dauer des objektiven Ansprechens zum gleichen Zeitpunkt wie das PFS zensiert.

		Die DOR wurde nur für Patienten ausgewertet, deren BOR CR oder PR ist. Das PFS2/TSST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur dokumentierten Krankheitsprogression (radiologische oder klinische Progression) nach Einschätzung durch den Prüfarzt nach der nächsten systemischen Therapielinie oder dem Beginn der zweiten systemischen Therapielinie oder dem Tod jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Patienten, die noch am Leben waren und keine zweite Progression und keine zweite nachfolgende Krebstherapie erhalten hatten, wurden zum letzten bekannten Überlebensdatum zensiert. <u>Bewertung des Tumoransprechens</u> Komplettes Ansprechen (CR): Verschwinden aller Zielläsionen. Alle pathologischen Lymphknoten (ob Ziel- oder Nichtziellymphknoten) mussten in der kurzen Achse auf < 10 mm verkleinert sein. Partielles Ansprechen (PR): Eine Verringerung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30 %, wobei die Summe der Durchmesser zu Baseline als Referenz diente. Progression (PD, *Progressive Disease*): Eine Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 20 %, wobei die kleinste in der Studie ermittelte Summe als Referenz diente (dies schloss die Summe zu Baseline ein, wenn diese die kleinste in der Studie ermittelte Summe war). Zusätzlich zur relativen Zunahme von 20 % musste die Summe auch eine absolute Zunahme von mindestens 5 mm aufweisen. (Hinweis: Das Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen galt ebenfalls als Progression). Stabile Erkrankung (SD, *Stable Disease*): Weder ausreichende Schrumpfung, um in die Kategorie PR zu fallen, noch ausreichende Zunahme, um in die Kategorie PD zu fallen, wobei die kleinste Summe in der Studie als Referenz verwendet wurde. <u>Bewertung der Verträglichkeit</u> Die Bewertung der Verträglichkeit erfolgte anhand des Auftretens von UE, SUE, zum Therapieabbruch führenden UE, zu einer Dosisänderung führenden UE, spezifischen UE, imUE, OESI und Todesfällen. Auch die Verwendung immunmodulierender Begleitmedikamente wurde erfasst. Darüber hinaus wurden klinische Labortests analysiert. Die Analysen wurden unter Verwendung des 30-Tage- und/oder 100-Tage-Sicherheitsfensters ab dem Tag der letzten erhaltenen Dosis durchgeführt. Die Nebenwirkungen wurden mit dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 23.1 kodiert. UE und Laborwerte wurden nach dem Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.0 des NCI eingestuft. <u>Bewertungen der patientenberichteten Ergebnisse</u> Die Patienten wurden gebeten, den EQ-5D-3L und den FACT-E an Tag 1 von Zyklus 1, dann alle zwei Wochen bis Woche 7 und danach alle sechs Wochen während der Behandlungsphase (ggf. vor allen Aktivitäten, sofern die Erfassung im Rahmen der Behandlungsvisiten erfolgte) sowie bei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Follow-up-Visite 1 und 2 auszufüllen (außerhalb der klinischen Visite kann die Erfassung per Telefon erfolgen). Darüber hinaus wurden der EQ-5D-3L, der FACT-ECS und der FACT-G7 während der Überlebens-Follow-up-Phase alle 3 Monate erfasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Revised Protocol 05 vom 29.10.2020: Es wurde definiert, dass für den Fall, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten die geplante Anzahl von 136 PFS-Ereignissen per BICR bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von TPS ≥ 1 % im Chemotherapie-Arm wahrscheinlich nicht erreicht werden kann, eine geplante Interimanalyse durchgeführt wird. Falls die Zielanzahl der PFS-Ereignisse nicht erreicht wird, ist durch die Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten eine angemessene Nachbeobachtung des PFS in dieser Patientenpopulation gewährleistet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei der Berechnung der Stichprobengröße wurde davon ausgegangen, dass die Häufigkeit der Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen TPS ≥ 1 % etwa 50 % beträgt; der Anteil der Patienten mit (≥ 1 %) oder ohne (< 1 % oder unbestimmt) PD-L1-Expression der Tumorzellen wurde während der Aufnahme in die Studie überwacht. Die Stichprobengröße der Studie basierte auf den primären Zielkriterien, d. h. auf dem Vergleich der PFS/OS-Verteilung der Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen TPS ≥ 1 % zwischen denjenigen, die Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab erhielten, und denjenigen, die eine Chemotherapie erhielten, sowie zwischen denjenigen, die Nivolumab plus Chemotherapie erhielten, und denjenigen, die eine Chemotherapie erhielten (basierend auf der Gruppenzuteilung gemäß Randomisierung). Für beide experimentellen Arme wurden die gleichen OS-Verteilungen und die gleichen PFS-Verteilungen angenommen. Für das Studiendesign wurde ein *Piecewise Mixture Cure Rate Model* verwendet, mit einer angenommenen Heilungsrate von jeweils 15 % für OS in beiden experimentellen Armen bei Patienten mit PD-L1-Expression der Tumorzellen, (sowie 10 % bei Patienten ohne PD-L1-Expression der Tumorzellen) und jeweils 0 % für PFS per BICR. Daraus resultiert für beide Vergleiche (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) versus Chemotherapie (Arm C) und Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (Arm B) versus Chemotherapie (Arm C)): • 250 PFS-Ereignisse bei ca. 313 Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von TPS ≥ 1 % ergeben eine Power von ca. 90 %, um ein durchschnittliches Hazard Ratio (HR) von 0,62 mit einem Typ-I-Fehler von 1,5 % (zweiseitig) nachzuweisen; • 250 OS-Ereignisse bei etwa 313 Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von TPS ≥ 1 % ergeben eine Power von etwa 90 %, um eine durchschnittliche HR von 0,6 mit einem Typ-I-Fehler von 1 % (zweiseitig) nachzuweisen. Falls das Alpha des primären Endpunkts bei Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von TPS ≥ 1 % jeweils auf den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		entsprechenden sekundären Endpunkt bei allen randomisierten Patienten weitergegeben werden kann, resultiert: • 512 PFS-Ereignisse bei etwa 626 Patienten (unabhängig von der PD-L1-Expression der Tumorzellen) ergeben eine Power von etwa 90 %, um eine durchschnittliche HR von 0,72 mit einem Typ-I-Fehler von 1,5 % (zweiseitig) nachzuweisen; • 514 OS-Ereignisse bei ca. 626 Patienten (unabhängig von der PD-L1-Expression der Tumorzellen) ergeben eine Power von ca. 94 %, um eine durchschnittliche HR von 0,68 mit einem Typ-I-Fehler von 1 % (zweiseitig) nachzuweisen. Um etwa 313 randomisierte Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % für jeden Vergleich zu haben, müssen somit etwa 470 Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % in einem Verhältnis von 1:1:1 in die drei Arme randomisiert werden. Dies bedeutet, dass insgesamt etwa 939 Patienten (unabhängig von der PD-L1-Expression der Tumorzellen) in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Arme Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) oder Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (Arm B) oder Chemotherapie (Arm C) randomisiert werden müssen. Unter der Annahme einer stückweise konstanten Rekrutierungsrate wurde geschätzt, dass diese 939 Patienten innerhalb von 29 Monaten rekrutiert werden. Die finale PFS-Analyse war geplant, wenn 136 Ereignisse nach BICR bei den Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % im Chemotherapie-Arm beobachtet wurden. Dies sollte nach etwa 33 Monaten eintreten. Wenn die geplante Anzahl von PFS-Ereignissen per BICR aus unvorhersehbaren Gründen nicht erreicht werden konnte, sollte die finale PFS-Analyse gemäß Protokollversion 05 erfolgen, wenn mindestens zwölf Monate Nachbeobachtung erreicht waren. Die finale OS-Analyse war geplant, wenn 140 Ereignisse bei den Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % im Chemotherapie-Arm beobachtet wurden. Dies sollte nach etwa 49 Monaten eintreten. Zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse sollte eine formale Interimanalyse für das OS durchgeführt werden. In Anbetracht der Ergebnisse bei dieser Interimanalyse wurde entschieden, die Interimanalyse bereits als finale Analyse des OS zu betrachten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse war eine formale Interimanalyse zum OS bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren geplant. In dem Fall, dass bei der Interimanalyse des OS keine Überlegenheit festgestellt würde, war die Studie fortzusetzen (unabhängig von den finalen Ergebnissen der PFS-Analyse); andernfalls konnte erwogen werden, die Studie zu stoppen. Es wurde eine Lan-DeMets-α-Spending Function mit Grenzwerten vom Typ O'Brien und Fleming verwendet. Die Stoppgrenze war von der tatsächlichen Zahl der Todesfälle zum Zeitpunkt der Interimanalyse abhängig.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte über das IRT (*Interactive Response Technology*).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei der Randomisierung wurden die Patienten nach den folgenden Faktoren stratifiziert: (1) PD-L1-Expression der Tumorzellen: ≥ 1 % versus < 1 % (einschließlich unbestimmt)* (2) Region: Ostasien (Japan, Korea, Taiwan) versus Restliches Asien (China, Hongkong, Singapur) versus Rest der Welt (3) ECOG-PS: 0 versus 1 (4) Anzahl der Organe mit Metastasen: ≤ 1 versus ≥ 2 *Die Anteile der Patienten mit oder ohne PD-L1-Expression der Tumorzellen wurden überwacht und bei Bedarf neu bewertet, um sicherzustellen, dass die Stichprobengröße der randomisierten Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % für die Analyse ausreichend war (d. h. etwa 50 % aller randomisierten Patienten).
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	Nachdem die Eignung des Patienten festgestellt und die Einwilligung erteilt wurde, wurde der Patient in die Studie aufgenommen, indem über das IRT-System eine Patientennummer zugeteilt wurde.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte über das IRT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten/ Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	Nicht verblindete, offene Studie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da offene Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt** Das geplante Testverfahren war für die Vergleiche von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) versus Chemotherapie (Arm C) und für die Vergleiche von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (Arm B) versus Chemotherapie (Arm C) identisch und wurde wie folgt durchgeführt. Zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse wurden alle vier primären Endpunkte mit den folgenden ursprünglich zugewiesenen (endpunktspezifischen) zweiseitigen Alpha-Werten getestet: • PFS bei Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 %: 0,015 (zweiseitig). • OS bei Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 %: das gesamte ursprünglich zugewiesene (endpunktspezifische) Alpha von 0,01 (zweiseitig) wird über die Interimanalyse und die finale Analyse verteilt, basierend auf der tatsächlichen Anzahl der Todesfälle für jeden Vergleich bei der Interimanalyse des OS, unter Verwendung der Lan-DeMets-α-Spending Funktion mit O'Brien-Fleming-Grenzen. <u>OS und PFS</u> OS und PFS, bewertet durch BICR bei allen Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 %, sollten zwischen Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm A) versus Chemotherapie (Arm C) und für die Vergleiche von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (Arm B) versus Chemotherapie (Arm C) unter Verwendung eines zweiseitigen Log-Rank-Tests verglichen werden, stratifiziert nach den folgenden Faktoren: • ECOG-PS: 0 versus 1 • Anzahl der Organe mit Metastasen: ≤ 1 versus ≥ 2. Obwohl die Randomisierung der Studie nach Region (Ostasien versus Restliches Asien versus Rest der Welt) stratifiziert war, wurde Region aufgrund der geringen Stichprobengröße in „Restliches Asien“ gemäß Abschnitt 7.1 im statistischen Analyseplan (SAP) v4.0 von allen stratifizierten Analysen ausgeschlossen. Für jeden Vergleich wurde das HR für PFS und OS mit den zugehörigen zweiseitigen 100(1-α) %-Konfidenzintervallen (KI) anhand eines stratifizierten Cox-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate geschätzt. Das mediane OS und PFS für jeden Behandlungsarm wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und grafisch dargestellt. Die medianen OS- und PFS-Werte mit ihren 95 %-KI wurden auf der Grundlage log-log-transformierter KI für die Überlebensfunktion bestimmt. Der family-wise Typ-I-Fehler wurde über alle primären und sekundären Endpunkte hinweg gewahrt, wobei p-Werte aus den Sensitivitätsanalysen

		nur zu beschreibenden Zwecken dienten und nicht hinsichtlich Multiplizität korrigiert wurden. Sensitivitätsanalysen für OS und PFS Zu den Sensitivitätsanalysen für OS und PFS gehörten die folgenden: • zweiseitiger, nicht-stratifizierter Log-Rank-Test unter Verwendung eines nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit der Behandlung als einziger Kovariate. • Ein multivariates, adjustiertes, stratifiziertes Cox-Modell wurde benutzt, um den Behandlungseffekt nach Adjustierung für potenzielle prognostische Faktoren zu bewerten, darunter: Alter (< 65 versus ≥ 65), Geschlecht (männlich versus weiblich), Abstammung (asiatisch versus nicht-asiatisch), Gewicht (< 60 kg versus ≥ 60 kg), Krankheitsstatus bei der aktuellen Diagnose (rezidivierend versus metastasiert versus nicht resektabel fortgeschritten), Raucherstatus (aktuell/früher versus nie/unbekannt) und Alkoholkonsum (aktuell/früher versus nie/unbekannt). • Max-Combo-Analyse des OS und PFS per BICR durchzuführen, wenn die Kaplan-Meier-Kurven darauf hinweisen, dass das HR im Laufe der Zeit nicht konstant ist, wie z. B. bei einer deutlichen verzögerten Trennung. • PFS-Analyse unter Berücksichtigung der Ereignisse nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** OS und PFS Wenn einer der primären Endpunkte signifikant überlegen war, wurde der entsprechende sekundäre Endpunkt (OS bzw. PFS per BICR) bei allen randomisierten Patienten mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test auf dem zugeordneten Signifikanzniveau verglichen, stratifiziert nach: • Alle randomisierten Patienten: ECOG-PS, Anzahl der Organe mit Metastasen und PD-L1-Expression (≥ 1 % versus < 1 % oder unbestimmt) Für jeden Vergleich wurde das HR mit dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI über ein stratifiziertes Cox-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate geschätzt. Das mediane OS und PFS für jeden Behandlungsarm wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und grafisch dargestellt. Die medianen OS- und PFS-Werte mit ihren 95 %-KI wurden auf der Grundlage log-log-transformierter KI für die Überlebensfunktion bestimmt. Darüber hinaus wurden die gleichen zusätzlichen Analysen wie für das OS und PFS bei Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % durchgeführt. ORR Für die ORR (bewertet durch BICR) bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren und bei allen randomisierten Patienten war ein formeller Test nur durchzuführen, sofern verbliebenes Alpha hierfür weitergegeben wurde. Die ORR wurde für jede Behandlungsgruppe zusammen mit dem exakten 95 %-KI nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Das Odds Ratio und die Differenz der ORR zusammen mit den entsprechenden 95 %-KI wurden mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (CMH) berechnet und um die Stratifikationsfaktoren bereinigt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Konsistenz der Behandlungseffekte in Subgruppen</u> Um die Konsistenz der Behandlungseffekte für OS und PFS in verschiedenen Subgruppen zu bewerten, wurde jeweils ein Forest-Plot des unstratifizierten HR (und 95 %-KI) für die folgenden Subgruppen erstellt: • Altersgruppe (< 65, ≥ 65 und < 75, ≥ 75, ≥ 65) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Abstammung (asiatisch, nicht-asiatisch) • Region (Ostasian [Japan, Korea, Taiwan], Rest von Asien, Rest der Welt) (Stratifizierungsfaktor) • Region (Asien, Nicht-Asien) • ECOG-PS (Stratifizierungsfaktor) • Gewicht (< 60kg, ≥ 60kg) • Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (Stadium I, Stadium II, Stadium III, Stadium IV) • Differenzierungsgrad bei der Erstdiagnose (Gx, G1, G2, G3, G4, nicht anders angegeben) • Histologische Klassifikation bei der Erstdiagnose (Plattenepithelkarzinom, adenosquamöses Karzinom, andere) • Lokalisation bei der Erstdiagnose (oberer Thorax, mittlerer Thorax, unterer Thorax, gastroösophagealer Übergang) • Krankheitsstatus bei der aktuellen Diagnose (rezidivierend - lokoregionär, rezidivierend - entfernt, *de novo* metastasiert, nicht resektabel fortgeschritten) • Raucherstatus (aktuell/früher, nie/unbekannt) • Alkoholkonsum (aktuell/früher, nie/unbekannt) • Anzahl der Organe mit Metastasen bei Baseline (≤ 1 versus ≥ 2) (Stratifikationsfaktor) • Zeit von der ersten Krankheitsdiagnose bis zur Randomisierung (< 1 Jahr, 1 - < 3 Jahre, 3 -< 5 Jahre, ≥ 5 Jahre) • Vorherige Operation (außer Biopsie) (Ja oder Nein) • Vorherige Strahlentherapie (Ja oder Nein) • PD-L1 Status Wenn die Unterkategorie weniger als zehn Patienten pro Behandlungsgruppe umfasst, wurde das HR nicht bestimmt. Für die Zwecke der Subgruppenanalysen werden die Stratifikationsfaktoren aus dem Prüfbogen (CRF, *Case Report Form*) entnommen, mit Ausnahme der Anzahl der Organe mit Metastasen zu Baseline, die aus dem IRT entnommen wird. <u>Unerwünschte Ereignisse nach Subgruppe</u> Zusammenfassung aller UE und therapieassoziierten UE nach dem höchsten CTCAE-Grad (jeglicher Grad, Grad 3-4, Grad 5), aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC)/*Preferred Terms* (PT) und für jede Behandlungsgruppe für die folgenden Untergruppen: • Geschlecht (männlich versus weiblich) • Abstammung (asiatisch versus nicht-asiatisch)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Alter (< 65 versus 65 - < 75 versus 75 - < 85 versus ≥ 85 versus ≥ 75 versus ≥ 65) • Region (Ostasien [Japan, Korea, Taiwan] versus Restliches Asien versus Rest der Welt) Diese Analysen wurden nur unter Verwendung des 30-Tage-Sicherheitsfensters durchgeführt.
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	**Alle randomisierten Patienten** **Gesamtpopulation** a) Anzahl randomisierter Patienten Total N = 970 (100,0 %) Nivolumab + Ipilimumab N = 325 (100,0 %) Nivolumab + Chemotherapie N = 321 (100,0 %) Chemotherapie N = 324 (100,0 %) b) Anzahl Patienten, welche tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben Total n = 936 (96,5 %) Nivolumab + Ipilimumab n = 322 (99,1 %) Nivolumab + Chemotherapie n = 310 (96,6 %) Chemotherapie n = 304 (93,8 %) c) Anzahl Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums Total n = 970 (100,0 %) Nivolumab + Ipilimumab n = 325 (100,0 %) Nivolumab + Chemotherapie n = 321 (100,0 %) Chemotherapie n = 324 (100,0 %) **Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 %** a) Anzahl randomisierter Patienten Total N = 473 (100,0 %) Nivolumab + Ipilimumab N = 158 (100,0 %) Nivolumab + Chemotherapie N = 158 (100,0 %) Chemotherapie N = 157 (100,0 %) b) Anzahl Patienten, welche tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben Total n = 458 (96,8 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nivolumab + Ipilimumab n = 158 (100,0 %) Nivolumab + Chemotherapie n = 155 (98,1 %) Chemotherapie n = 145 (92,4 %) c) Anzahl Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums Total n = 473 (100,0 %) Nivolumab + Ipilimumab n = 158 (100,0 %) Nivolumab + Chemotherapie n = 158 (100,0 %) Chemotherapie n = 157 (100,0 %)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle **Gesamtpopulation**: Nivolumab + Ipilimumab Randomisiert: N = 325 (100,0 %) Behandelt: n = 322 (99,1 %) Nicht behandelt: n = 3 (0,9 %) Gründe: Krankheitsprogression n = 1 (0,3 %) UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation n = 1 (0,3 %) Andere: n = 1 (0,3 %) Nivolumab + Chemotherapie Randomisiert: N = 321 (100,0 %) Behandelt: n = 310 (96,6 %) Nicht behandelt: n = 11 (3,4 %) Gründe: Krankheitsprogression n = 1 (0,3 %) UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation n = 3 (0,9 %) Einverständnis zurückgezogen n = 1 (0,3 %) Einschlusskriterien treffen nicht mehr zu n = 4 (1,2 %) Andere: n = 2 (0,6 %) Chemotherapie Randomisiert: N = 324 (100,0 %) Behandelt: n = 304 (93,8 %) Nicht behandelt: n = 20 (6,2 %) Gründe: Krankheitsprogression n = 2 (0,6 %) UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation n = 1 (0,3 %) Abbruch auf Wunsch des Patienten n = 2 (0,2 %) Einverständnis zurückgezogen n = 12 (3,7 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einschlusskriterien treffen nicht mehr zu n = 2 (0,6 %) Andere: n = 1 (0,3 %) **Behandlungsabbruch (Datenschnitt vom 18. Januar 2021)** *Siehe Flow-Chart* **Behandlungsabbruch (Datenschnitt vom 23. August 2021)** *(Siehe auch Flow-Chart zu weiteren Details)* <u>Nivolumab + Ipilimumab</u> Behandlung fortgeführt: N = 5 (1,6 %) Behandlung abgebrochen: N = 317 (98,4 %) <u>Nivolumab + Chemotherapie</u> Behandlung fortgeführt: N = 11 (3,5 %) Behandlung abgebrochen: N = 299 (96,5 %) <u>Chemotherapie</u> Behandlung fortgeführt: N = 0 (0 %) Behandlung abgebrochen: N = 304 (100 %) **<u>Patienten mit PD-L1-TC > 1 %</u>** <u>Nivolumab + Ipilimumab</u> Randomisiert: N = 158 (100,0 %) Behandelt: n = 158 (100,0 %) Nicht behandelt: n = 0 (0,0 %) <u>Nivolumab + Chemotherapie</u> Randomisiert: N = 158 (100,0 %) Behandelt: n = 155 (98,1 %) Nicht behandelt: n = 3 (1,9 %) <u>Gründe:</u> UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation n = 1 (0,6 %) Einschlusskriterien treffen nicht mehr zu n = 1 (0,6 %) Andere: n = 1 (0,6 %) <u>Chemotherapie</u> Randomisiert: N = 157 (100,0 %) Behandelt: n = 145 (92,4 %) Nicht behandelt: n = 12 (7,6 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gründe: Krankheitsprogression n = 1 (0,6 %) UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation n = 1 (0,6 %) Abbruch auf Wunsch des Patienten n = 1 (0,6 %) Einverständnis zurückgezogen n = 7 (4,5 %) Einschlusskriterien treffen nicht mehr zu n = 2 (1,3 %) **Behandlungsabbruch (Datenschnitt vom 18. Januar 2021)** *Siehe Flow-Chart* **Behandlungsabbruch (Datenschnitt vom 23. August 2021)** *(Siehe auch Flow-Chart zu weiteren Details)* Nivolumab + Ipilimumab Behandlung fortgeführt: N = 2 (1,3 %) Behandlung abgebrochen: N = 156 (98,70 %) Nivolumab + Chemotherapie Behandlung fortgeführt: N = 3 (1,9 %) Behandlung abgebrochen: N = 145 (93,5 %) Chemotherapie Behandlung fortgeführt: N = (0,0 %) Behandlung abgebrochen: N = 145 (100,0 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten/ Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 29.06.2017 Zeitpunkt des ersten Datenschnitts: 18.01.2021 Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts: 23.08.2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Derzeit dauert die Studie noch an. Geplantes Ende in Q3/2024.

a: nach CONSORT 2010.

ADA: Anti-Drug-Antikörper (*Anti-Drug-Antibody*); AJCC: *American Joint Committee on Cancer*; AIDS: Erworbenes Immundefizienz-Syndrom (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMS: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; BOR: Bestes Gesamtansprechen (*Best Overall Response*); BICR: Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (*Blinded Independent Central Review)*; CR Komplettes Ansprechen (*Complete Response*); CrCl: Kreatinin-Clearance (*Creatinine Clearance*); CSR: Klinischer Studienbericht (*Clinical Study Report*); CPS: *Combined Positive Score*; CT: Computertomographie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CTLA-4: *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4*; DMC: Datenkontrollkomitee (*Data Monitoring Committee*); DOR: Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*); ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; ECS: *Esophageal Cancer Subscale*; CRF: Datenerhebungsformular (*Case Report Form*); EQ-5D-3L: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Level Version*; ESCC: Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie (E*sophageal Squamous Cell Carcinoma);* FACT-E: *Functional Assessment of Cancer Therapy -*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Esophageal; FACT-G7: *Functional Assessment of Cancer Therapy - General 7-Item version*; FDA: *U.S. Food and Drug Administration*; HCG: humanes Choriongonadotropin; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: *Hazard Ratio*; IEC: *Independent Ethics Committee*; imUE: immunvermitteltes unerwünschtes Ereinis, IRB: *Institutional Review Board*; IRT: *Interactive Response Technology*; IV: intravenös; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; Nab: Neutralisierende Antikörper (*Neutralizing Antibody*); NCI: *National Cancer Institute*; OESI: weitere UE von besonderem Interesse (*Other Events of Special Interest*); OR: Odds Ratio; IU: *International Units*; ORR: Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*); OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); PD: Progression (*Progressive Disease*); PD-1: *Programmed Death-1*; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*; PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*); PFS2: Progressionsfreies Überleben nach der ersten Folgetherapie (*Progression-Free Survival after the Next Line of Subsequent Therapy*); PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Ansprechen (*Partial Response*); PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (*Patient Reported Outcomes*); PT: *Preferred Terms*; RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*; RNA: Ribokukleinsäure (*Ribonucleic Acid*); SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Stabile Erkrankung (*Stable Disease*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (*Time to Second Subsequent Therapy*); UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); UK: Vereinigtes Königreich (*United Kingdom*); ULN: Obere Grenze des Normbereichs (*Upper Limit of Normal*); VAS: Visuelle Analogskala.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

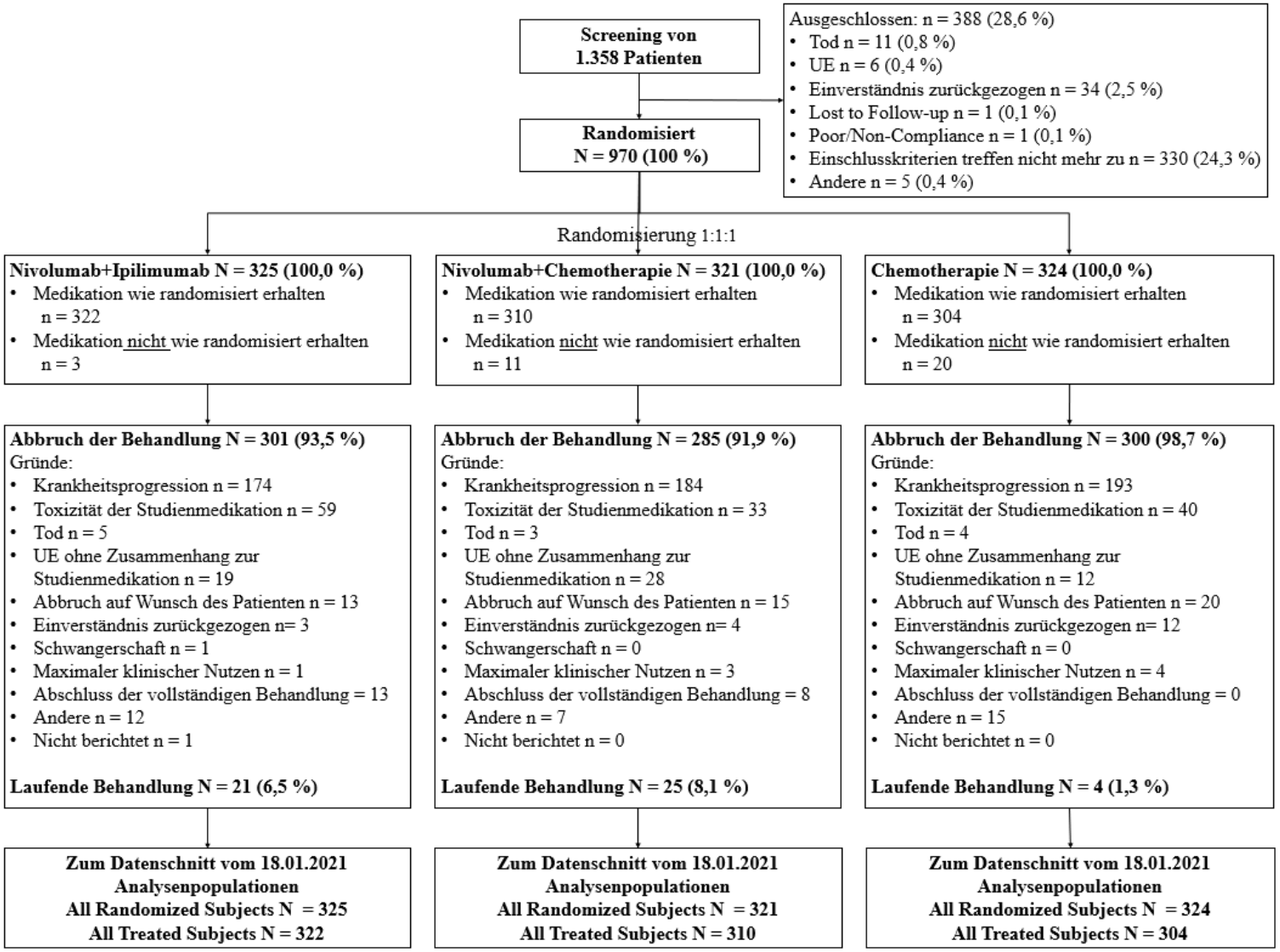

Abbildung 3: Patientenfluss der Studie CA209-648, 1. Datenschnitt 18.01.2021, Gesamtpopulation

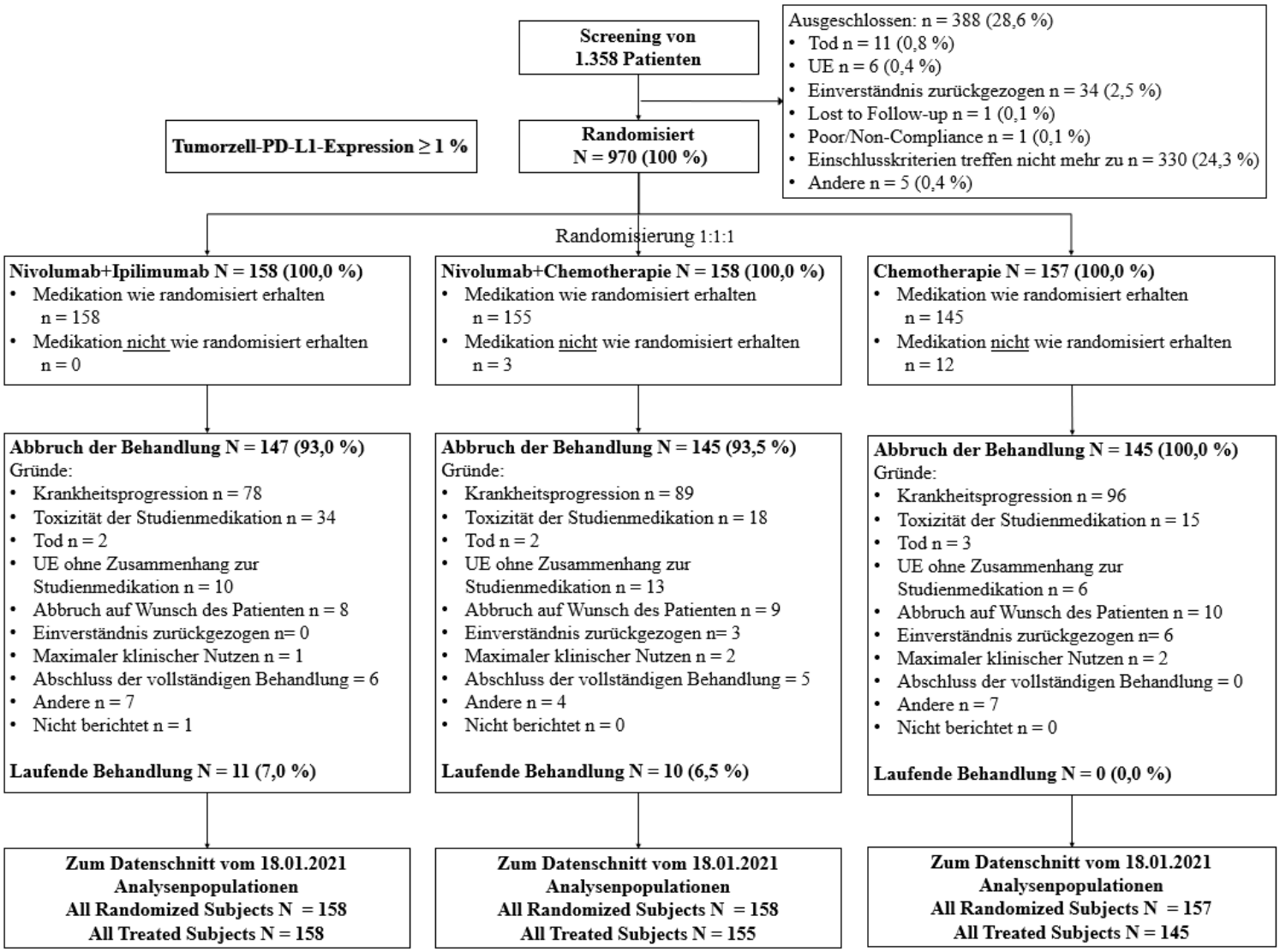

Abbildung 4: Patientenfluss der Studie CA209-648, 1. Datenschnitt 18.01.2021, Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %

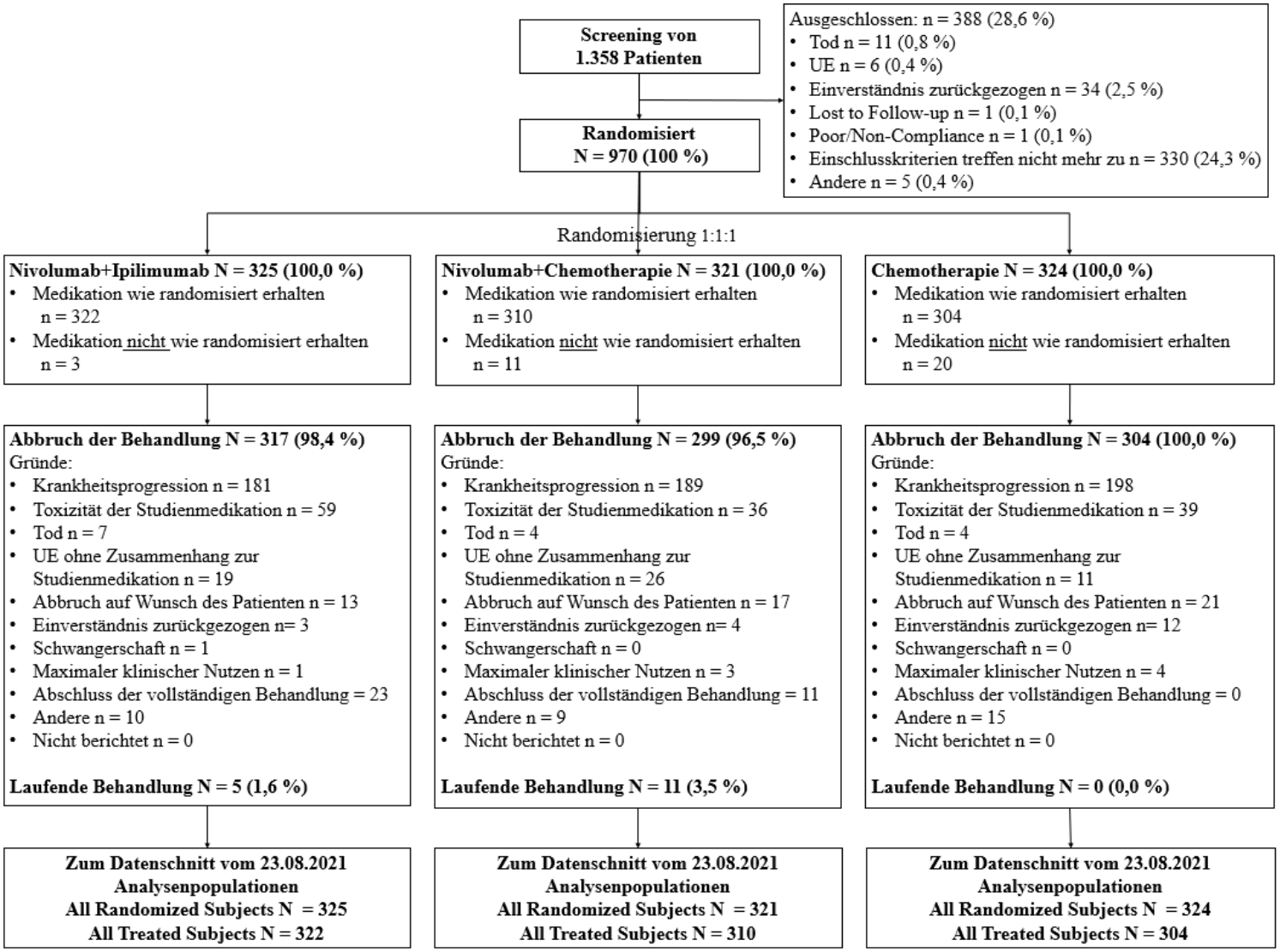

Abbildung 5: Patientenfluss der Studie CA209-648, 2. Datenschnitt 23.08.2021, Gesamtpopulation

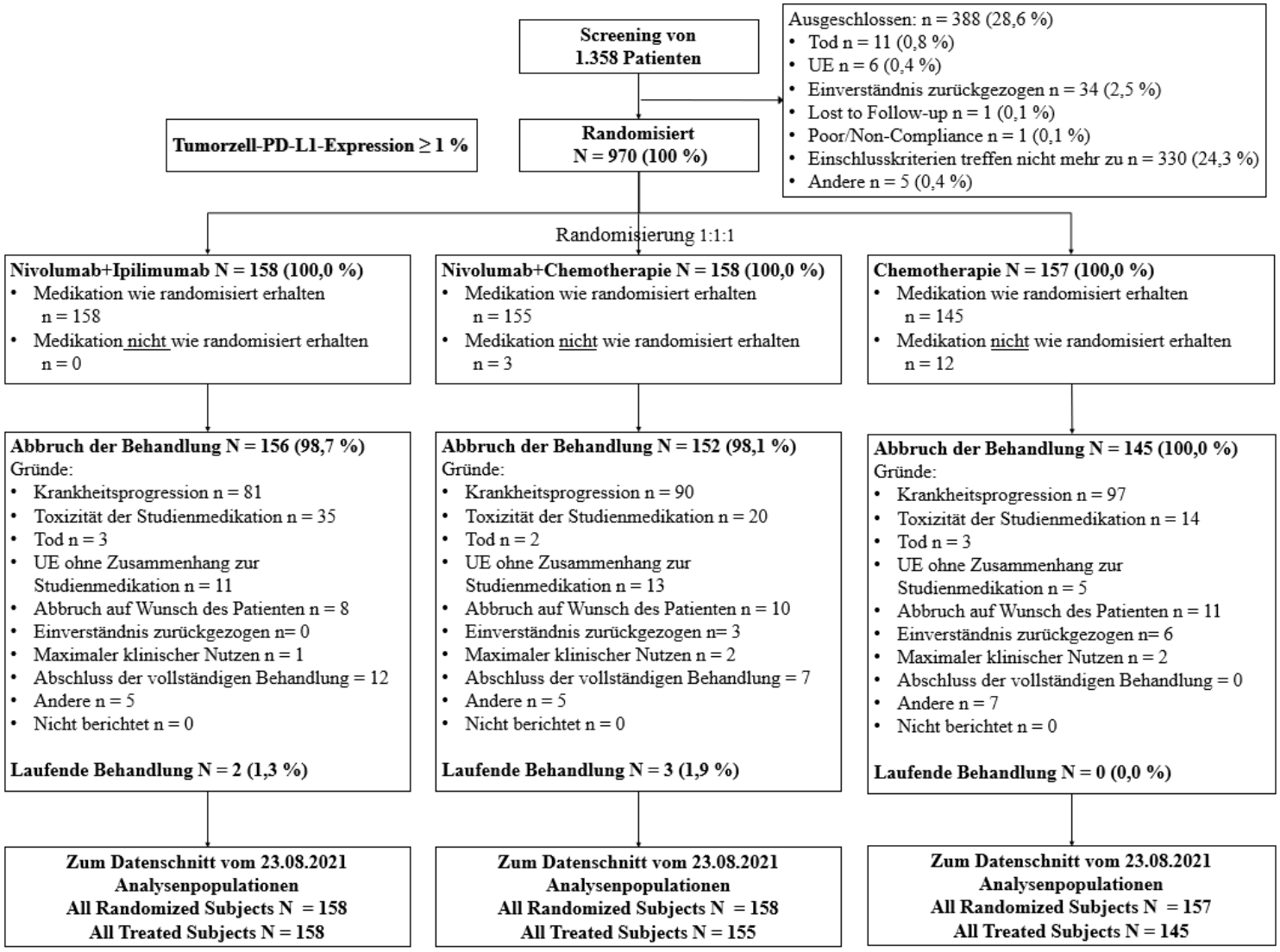

Abbildung 6: Patientenfluss der Studie CA209-648, 2. Datenschnitt 23.08.2021, Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %

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 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <CA209-648>

Studie: CA209-648

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Bristol-Myers Squibb. Primary Clinical Study Report for Study 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. Stand: 08.06.2021. 2021.	CSR
Bristol-Myers Squibb. 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. Stand: 29.10.2020. 2020.	CSP
Bristol-Myers Squibb. Statistical Analysis Plan for Clinical Study Report. 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. Version: 4.0. Stand: 12.02.2021. 2021.	SAP

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:

Es handelt sich bei der Studie CA209-648 um eine randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer *Interactive Response Technology* (IRT) durchgeführt.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral unter Verwendung einer IRT.

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:

Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral unter Verwendung einer IRT.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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.

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 Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

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 IRT durchgeführt. Die Studie wurde nicht verblindet, die fehlende Verblindung wurde bei der Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene berücksichtigt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Somit wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten der Zulassungspopulation (Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) gingen in die Analyse mit ein.

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.

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben wurde auf Basis der ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % durchgeführt. Es handelt sich um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene trotz des offenen Studiendesigns als niedrig eingestuft. 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.
Die Anzahl der Patienten, die eine systemische antineoplastische Folgetherapie nach Progress erhalten haben, liegt in beiden Armen bei etwa 55 % (Nivolumab + Chemotherapie-Arm: 53,2 %; Kontrollarm: 56,7 %). Der Anteil der einzelnen Substanzen ist in den Behandlungsarmen zum Teil unterschiedlich, da gemäß Leitlinien u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt (siehe Tabelle 4-20).
Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass etwaige Unterschiede in den Folgetherapien zu einer relevanten Verzerrung zugunsten des Nivolumab + Chemotherapie-Arm führen, sodass die Ergebnissicherheit bezüglich des Zusatznutzens nicht eingeschränkt ist. Daher wurde das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesamtübeleben“ als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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 gingen über 5 % der Patienten wegen eines fehlenden Werts zu Studienbeginn nicht ein oder wurden wegen fehlender Werte nach Studienbeginn zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Eine vollständig adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher nicht gegeben.

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.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Fragebogen wurde ausschließlich während der Behandlungsphase und der Nachbeobachtungsphase vor den Untersuchungen zu FU1 und FU2 erhoben. Daraus resultiert eine potenziell informative Zensierung.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als „niedrig“ eingestuft.
In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von >80 % bis Woche 55 in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. Allerdings gingen in die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über 5 % der Patienten wegen eines fehlenden Werts zu Studienbeginn nicht ein oder wurden wegen fehlender Werte nach Studienbeginn zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Eine vollständig adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher nicht gegeben. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Fragebogen wurde ausschließlich während der Behandlungsphase und der Nachbeobachtungsphase (FU1 und FU2) erhoben. Aufgrund der daraus resultierenden potenziell informativen Zensierung sowie aufgrund der fehlenden Verblindung, wurde insgesamt das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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 gingen über 5 % der Patienten wegen eines fehlenden Werts zu Studienbeginn nicht ein oder wurden wegen fehlender Werte nach Studienbeginn zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Eine vollständig adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher nicht gegeben.

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.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der vollständige FACT-E wurde ausschließlich während der Behandlungsphase und der Nachbeobachtungsphase (FU1 und FU2) erhoben. Während der Überlebens-Follow-Up Phase (nach FU2) erhielten die Patienten nur noch den FACT-G7 und ECS. Daraus resultiert eine potenziell informative Zensierung.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als „niedrig“ eingestuft.
In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % bis Woche 55 in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. Allerdings gingen in die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über 5 % der Patienten wegen eines fehlenden Werts zu Studienbeginn nicht ein oder wurden wegen fehlender Werte nach Studienbeginn zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Eine vollständig adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher nicht gegeben. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der vollständige FACT-E wurde ausschließlich während der Behandlungsphase und der Nachbeobachtungsphase (FU1 und FU2) erhoben. Während der Überlebens-Follow-Up Phase (nach FU2) erhielten die Patienten nur noch den FACT-G7 und ECS. Aufgrund der daraus resultierenden potenziell informativen Zensierung sowie aufgrund der fehlenden Verblindung, wurde insgesamt das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-E“ für alle betrachteten Auswertungen als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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 „Unerwünschte Ereignisse“ wurde auf Basis der Safety-Population der Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % durchgeführt, die aus allen randomisierten Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % besteht, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (96,8 %). Die nicht enthaltenen 3,2 % der Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Verträglichkeitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

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.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

UE wurden ausschließlich bis 100 Tage nach der letzten Dosis erfasst. Im Rahmen der Ereigniszeitanalysen kann somit das Vorliegen einer informativen Zensierung sowie eine damit einhergehende potenzielle Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers führt für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE zu keiner relevanten Verzerrung, 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 hat (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliche UE und zum Therapieabbruch führende UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.
Die Analyse des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ wurde auf Basis der Safety-Population der Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % durchgeführt, die aus allen randomisierten Patienten mit PD-L1-TC ≥ 1 % besteht, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (96,8 %). Die nicht enthaltenen 3,2 % der Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Verträglichkeitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.
Die Behandlungsdauer war in den beiden Studienarmen unterschiedlich. Daher wurden Ereigniszeitanalysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio als adäquate Auswertung angesehen. UE wurden ausschließlich bis 100 Tage nach der letzten Dosis erfasst. Im Rahmen der Ereigniszeitanalysen kann somit das Vorliegen einer informativen Zensierung sowie eine damit einhergehende potenzielle Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Zudem können in der Gesamtauswertung jeglicher UE auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten sein, die nicht zwingend als patientenrelevant betrachtet werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.
Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für alle betrachteten Auswertungen der UE 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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: