

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Nivolumab (OPDIVO®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 4 ZB**

*Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur  
Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder  
fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms (HCC)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite     |
|--|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>8</b>  |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....  | <b>12</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....  | 13        |
| 4.2 Methodik .....   | 20        |
| 4.2.1 Fragestellung .....  | 20        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....  | 22        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung .....  | 23        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....  | 24        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....   | 24        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken .....   | 25        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....   | 27        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....   | 28        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....   | 28        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....  | 30        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen<br>Studien .....                                  | 30        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....   | 30        |
| 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....   | 31        |
| 4.2.5.2.2 Patientenrelevante und supportive Endpunkte .....  | 32        |
| 4.2.5.2.3 Erläuterungen zu den verwendeten statistischen Methoden .....  | 37        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen .....  | 38        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen und Zusatzanalysen .....   | 40        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....  | 42        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....   | 45        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....   | 48        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                      | 48        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                          | 48        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....  | 48        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....  | 49        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in<br>Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken .....                                  | 52        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....   | 52        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                                   | 53        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT<br>mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 55        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....  | 55        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....  | 64        |

|             |   |     |
|-------------|---|-----|
| 4.3.1.3     | Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....   | 65  |
| 4.3.1.3.1   | Endpunkte .....   | 66  |
| 4.3.1.3.1.1 | Mortalität: Gesamtüberleben .....   | 69  |
| 4.3.1.3.1.2 | Morbidität .....  | 73  |
| 4.3.1.3.1.3 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep .....   | 88  |
| 4.3.1.3.1.4 | Sicherheit: unerwünschte Ereignisse .....   | 96  |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT.....   | 102 |
| 4.3.1.4     | Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....   | 106 |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen.....   | 106 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....   | 106 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte<br>Vergleiche .....  | 107 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....   | 107 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....   | 107 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....   | 108 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....   | 110 |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..   | 110 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien.....  | 110 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....   | 110 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....  | 111 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....  | 112 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....  | 112 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende<br>Studien .....   | 113 |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....   | 113 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen.....   | 114 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....   | 114 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....   | 114 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....  | 115 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....   | 115 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....   | 116 |
| 4.3.2.3.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....  | 116 |
| 4.4         | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....  | 116 |
| 4.4.1       | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....  | 116 |
| 4.4.2       | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß.....  | 117 |
| 4.4.3       | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer<br>Zusatznutzen besteht .....  | 123 |
| 4.5         | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....  | 124 |
| 4.5.1       | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....   | 124 |
| 4.5.2       | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und<br>weiterer Untersuchungen.....  | 124 |
| 4.5.3       | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da<br>valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 124 |
| 4.5.4       | Verwendung von Surrogatendpunkten .....   | 124 |
| 4.6         | Referenzliste.....  | 126 |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>  | <b>130</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in<br/>Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken .....</b>  | <b>136</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> | <b>138</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....</b>             | <b>139</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>  | <b>148</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>   | <b>170</b> |
| <b>Anhang 4-G : Ergänzende Analysen .....</b>  | <b>187</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab .....   | 15           |
| Tabelle 4-2: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 22           |
| Tabelle 4-3: Skalen/Subskalen des FACT-Hep und zugehörige klinisch relevante Veränderungen .....   | 41           |
| Tabelle 4-4: Relevante Subgruppenmerkmale .....  | 43           |
| Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 49           |
| Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....         | 49           |
| Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 52           |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 53           |
| Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 54           |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 56           |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 57           |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 58           |
| Tabelle 4-13: Behandlungs- und Studienstatus der Patient:innen der Studie CA209-9DW ....   | 59           |
| Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungsdauer je Endpunkt der Studie CA209-9DW .  | 60           |
| Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 65           |
| Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 65           |
| Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts OS .....   | 69           |
| Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in der Studie CA209-9DW .....  | 70           |
| Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus der Studie CA209-9DW (Haupt- und Sensitivitätsanalyse).....   | 71           |
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus der Studie CA209-9DW (Zusatzanalyse: Überlebensraten) .....   | 72           |
| Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts PFS.....   | 73           |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in der Studie CA209-9DW .....   | 74  |
| Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus der Studie CA209-9DW (Hauptanalyse) .....  | 76  |
| Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus der Studie CA209-9DW (Zusatzanalyse: PFS-Raten) .....  | 77  |
| Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Tumoransprechen .....  | 78  |
| Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in der Studie CA209-9DW .....                                       | 80  |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus der Studie CA209-9DW (Hauptanalyse).....   | 81  |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus der Studie CA209-9DW (Zusatzanalyse: DOR) .....  | 81  |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus der Studie CA209-9DW (Zusatzanalyse: BOR).....   | 82  |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS .....   | 83  |
| Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in der Studie CA209-9DW .....                    | 84  |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus der Studie CA209-9DW (Hauptanalyse).....                              | 86  |
| Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep .....  | 88  |
| Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep in der Studie CA209-9DW .....     | 89  |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW (Haupt- und Zusatzanalysen) ..... | 90  |
| Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts UE .....   | 96  |
| Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in der Studie CA209-9DW .....  | 97  |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus der Studie CA209-9DW (Hauptanalyse) .....   | 99  |
| Tabelle 4-39: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....  | 104 |
| Tabelle 4-40: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus der Studie CA209-9DW .....   | 105 |
| Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....  | 107 |
| Tabelle 4-42: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                     | 108 |
| Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 108 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....                               | 109 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....  | 109 |
| Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....                         | 111 |
| Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                             | 112 |
| Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....   | 112 |
| Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                    | 113 |
| Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....  | 115 |
| Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....   | 115 |
| Tabelle 4-52: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab .....                                      | 119 |
| Tabelle 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 124 |
| Tabelle 4-54 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – RCT.....   | 131 |
| Tabelle 4-55 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – RCT .....   | 132 |
| Tabelle 4-56 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in CENTRAL – RCT.....  | 133 |
| Tabelle 4-57 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov – RCT.....   | 137 |
| Tabelle 4-58 (Anhang): Studienregisterrecherche im EU-CTR – RCT.....   | 137 |
| Tabelle 4-59 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov – RCT .....             | 139 |
| Tabelle 4-60 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregisterrecherche im EU-CTR – RCT.....                          | 142 |
| Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-9DW.....   | 148 |
| Tabelle 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-9DW .....                               | 171 |

**Abbildungsverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 51           |
| Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven zum OS aus der Studie CA209-9DW .....  | 72           |
| Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve zum PFS aus der Studie CA209-9DW .....  | 77           |
| Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven zur DOR aus der Studie CA209-9DW .....   | 82           |
| Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus der Studie CA209-9DW .....  | 87           |
| Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Hep-Gesamtscore des FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW .....                 | 92           |
| Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-HCS des FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW .....                             | 92           |
| Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G des FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW .....                               | 93           |
| Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EWB des FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW .....                                  | 93           |
| Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FWB des FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW .....                                 | 94           |
| Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß PWB des FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW .....                                 | 94           |
| Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SWB des FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW .....                                 | 95           |
| Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven zu jeglichen UE aus der Studie CA209-9DW .....  | 100          |
| Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UE (CTACE-Grad $\geq 3$ ) aus der Studie CA209-9DW .....  | 100          |
| Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE aus der Studie CA209-9DW .....   | 101          |
| Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven zu zum Therapieabbruch führenden UE aus der Studie CA209-9DW .....  | 101          |
| Abbildung 4-17 (Anhang): Patientenfluss in der Studie CA209-9DW – Datenschnitt vom 31.01.2024 .....   | 169          |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| AFP              | Alpha-Fetoprotein   |
| AIDS             | Acquired Immunodeficiency Syndrome  |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung   |
| AWG              | Anwendungsgebiet  |
| BCLC             | Barcelona Clinic Liver Cancer   |
| BICR             | Verblindeter unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review) |
| BMS              | Bristol Myers Squibb  |
| BOR              | Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)                                 |
| CCC              | Cholangiokarzinom   |
| CENTRAL          | Cochrane Central Register of Controlled Trials                                  |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials                                      |
| CR               | Komplettes Ansprechen (Complete Response)                                       |
| CrCl             | Kreatinin-Clearance   |
| CRF              | Case Report Form  |
| CT               | Computertomografie  |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events                                  |
| DCR              | Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)                                   |
| DDC              | Dauer der Krankheitskontrolle (Duration of Disease Control)                     |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie                             |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation                               |
| DMC              | Data Monitoring Committee   |
| DNS              | Desoxyribonukleinsäure  |
| DOR              | Dauer des Ansprechens (Duration of Response)                                    |
| ECOG-PS          | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status                           |
| EG               | Europäische Gemeinschaft  |
| EHS              | Extrahepatische Manifestation (Extrahepatic Spread)                             |
| EKG              | Elektrokardiogramm  |
| EMBASE           | Excerpta Medica Database  |
| EQ-5D            | European Quality of Life Group 5 Dimensions                                     |
| EU-CTR           | European Union Clinical Trials Register   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| EWB              | Emotionales Wohlbefinden   |
| FACIT            | Functional Assessment of Chronic Illness Therapy                 |
| FACT             | Functional Assessment of Cancer Therapy                          |
| FFPE             | Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe                 |
| FWB              | Funktionelles Wohlbefinden                                       |
| G                | General  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| HBV              | Hepatitis-B-Virus  |
| HCC              | Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)             |
| HCG              | Humanes Choriongonadotropin                                      |
| HCS              | Hepatobiliary Cancer Subscale                                    |
| HCV              | Hepatitis-C-Virus  |
| Hep              | Hepatobiliary  |
| HIV              | Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)      |
| HR               | Hazard Ratio   |
| IEC              | Unabhängige Ethikkommission (Independent Ethics Committee)       |
| IgG              | Immunoglobulin G   |
| imUE             | Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis                         |
| INR              | International Normalized Ratio                                   |
| IO               | Immunonkologika  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRB              | Institutional Review Board                                       |
| IRT              | Interactive Response Technology                                  |
| ITT              | Intention to treat   |
| KI               | Konfidenzintervall   |
| Max.             | Maximum  |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities                     |
| MEDLINE          | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online          |
| Min.             | Minimum  |
| MMRM             | Mixed effect Model Repeat Measurement                            |
| MRT              | Magnetresonanztomografie   |
| MTC              | Mixed Treatment Comparison                                       |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| MVI              | Vaskuläre Invasion (Microvascular Invasion)                                     |
| N.E.             | Nicht erreicht  |
| NCI              | National Cancer Institute   |
| NYHA             | New York Heart Association  |
| OESI             | Andere Ereignisse von speziellem Interesse (Other Event of Special Interest)    |
| OR               | Odds Ratio  |
| ORR              | Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)                                |
| OS               | Gesamtüberleben (Overall Survival)  |
| PD               | Progressive Erkrankung (Progressive Disease)                                    |
| PFS              | Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)                        |
| PK               | Pharmakokinetik   |
| PR               | Partielles Ansprechen (Partial Response)  |
| PRO              | Patientenberichteter Endpunkt   |
| PRO-CTCAE        | Patient-Reported Outcome Version of the Common Term Criteria for Adverse Events |
| PT               | Preferred Term  |
| PWB              | Physisches Wohlbefinden   |
| RCT              | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)                |
| RECIST           | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors                                    |
| RMST             | Restricted Mean Survival Time   |
| RNS              | Ribonukleinsäure  |
| SARS-CoV-2       | Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2                                 |
| SD               | Stabile Erkrankung (Stable Disease)   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |
| SMQs             | Standardised MedDRA Queries   |
| SOC              | System Organ Class nach MedDRA  |
| STE              | Surrogate Threshold Effects   |
| STROBE           | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology            |
| SUE              | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis  |
| SWB              | Soziales Wohlbefinden   |
| TKI              | Tyrosinkinaseinhibitor  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| TPS              | Tumor Proportion Score   |
| TREND            | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design      |
| TTP              | Zeit bis zur Progression (Time to Progression)                       |
| TTR              | Zeit bis zum Ansprechen (Zeit bis zum Ansprechen)                    |
| TTSD             | Zeit bis zur Symptomverschlechterung (Time to Symptom Deterioration) |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis   |
| UESI             | Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse                      |
| ULN              | Upper limit of normal  |
| VAS              | Visuelle Analogskala   |
| VerfO            | Verfahrensordnung  |
| WBC              | Weißer Blutkörperchen (White Blood Cells)                            |
| WHO              | Weltgesundheitsorganisation (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**

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in der Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms (Hepatocellular Carcinoma, HCC) bei Erwachsenen.

##### **Patientenpopulation**

Die Patientenpopulation umfasst Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC in der Erstlinienbehandlung [1].

##### **Intervention**

Die Intervention ist die zulassungskonforme Gabe von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Gemäß Fachinformation wird Nivolumab in der Kombinationsphase in einer Dosierung von 1 mg/kg mit Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg alle 3 Wochen für die ersten 4 Gaben intravenös verabreicht. An die Kombinationsphase schließt sich eine Monotherapiephase an, in der die Patient:innen entweder 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen intravenös erhalten. Die erste Dosis der Nivolumab-Monotherapie soll 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombinationstherapie verabreicht werden. Es wird empfohlen die Behandlung bis zur Progression, inakzeptablen Toxizität oder bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 24 Monaten fortzusetzen [1].

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) unterteilt das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) und definiert die zVT wie folgt:

Teilpopulation a) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

Teilpopulation b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung:

Best-Supportive-Care [2].

##### **Endpunkte**

Die Beurteilung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

### ***Studientyp***

In die Nutzenbewertung werden ausschließlich methodisch hochwertige randomisierte, kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) der Evidenzstufe Ib mit einem direkten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit der zVT eingeschlossen.

### **Datenquellen**

Um die Fragestellung des vorliegenden Nutzendossiers zu beantworten, wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL sowie eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov und EU-CTR durchgeführt.

Es konnte keine RCT identifiziert werden, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT untersucht wird. Im vorliegenden Dossier wird daher die zulassungsbegründende Studie CA209-9DW als bestverfügbare Evidenz dargestellt. In der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209-9DW wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur Auswahl aus den Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Sorafenib und Lenvatinib untersucht. Als Datenquellen wurden der Studienbericht der Studie CA209-9DW sowie Zusatzanalysen herangezogen.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Zur Identifikation geeigneter Studien zur Beantwortung der Fragestellung des vorliegenden Dossiers wurden vorab Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studiendauer sowie Studien- und Publikationstyp definiert. Die Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT ist in Tabelle 4-2 dargestellt.

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

Das Design und die Methodik der Studie CA209-9DW wurde gemäß Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) in Anhang 4-E beschrieben. Das Verzerrungspotenzial wurde entsprechend der Modulvorlage auf Studien- und Endpunktebene eingestuft und im Anhang 4-F dokumentiert. Als Quellen wurden das Studienprotokoll und der Studienbericht der Studie CA209-9DW herangezogen.

Es werden patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Beim nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC handelt es sich um eine aggressive Krebserkrankung mit hoher Mortalität. Trotz Fortschritten in der Behandlung des HCC ist eine Kuration nach wie vor nicht möglich. Bei der Mehrheit der Patient:innen wird kein

Tumoransprechen erreicht und Nebenwirkungen der verfügbaren Therapieoptionen schränken den Einsatz ein. Der therapeutische Bedarf ist nach wie vor hoch.

Durch die Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird die Therapielandschaft um eine wirksame und lebensverlängernde immunonkologische Kombinationstherapie erweitert.

Die Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC bei Erwachsenen basiert auf der Studie CA209-9DW, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur Auswahl aus Sorafenib und Lenvatinib untersucht wird. In die Studie wurden Patient:innen mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose eingeschlossen (Teilpopulation a). Auch wenn mit der Studie CA209-9DW keine RCT mit einem direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vorliegt, zeigen die Daten der Studie den medizinischen Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, der im Folgenden beschrieben wird. Die in der Studie gezeigten Effekte sind insbesondere vor dem Hintergrund, dass die überwiegende Mehrheit der Patient:innen des Kontrollarms mit Lenvatinib (knapp 85 %) und damit mit einem TKI behandelt wurde, der in einer Phase-III-Studie als nicht unterlegen gegenüber Sorafenib eingestuft wurde, von medizinischer und klinischer Relevanz [3].

Eine Übersicht der Ergebnisse der Studie CA209-9DW befindet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

| Studie CA209-9DW<br>Endpunkt | Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von<br>Nivolumab + Ipilimumab vs. Sorafenib/Lenvatinib |   |
|------------------------------|--|---|
| <b>Mortalität</b>            |  |   |
| OS                           | Mediane Zeit bis zum Tod<br>(Monate)<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert                        | 23,66 vs. 20,63<br><br>0,79 [0,65; 0,96];<br>0,0180                       |
| <b>Morbidität</b>            |  |   |
| <b>Supportive Endpunkte</b>  |  |   |
| PFS                          | Mediane Zeit bis zur Progression<br>oder zum Tod (Monate)<br><br>HR [95 %-KI]              | 8,97 vs. 9,33<br><br>0,82 [0,69; 0,98]                                    |
| Tumoransprechen              | ORR (%)<br><br>OR [95 %-KI];<br>p-Wert<br><br>Mediane DOR (Monate)                         | 36,1 vs. 13,2<br><br>3,61 [2,46; 5,29];<br><0,0001<br><br>30,36 vs. 12,91 |

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

| Studie CA209-9DW<br>Endpunkt  | Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von<br>Nivolumab + Ipilimumab vs. Sorafenib/Lenvatinib |   |
|---|--|---|
| <b>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS</b>   |  |   |
| EQ-5D VAS   | Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate)<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert       | 18,96 vs. 5,78<br><br>0,67 [0,52; 0,85];<br>0,0010  |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |  |   |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep</b>  |  |   |
| FACT-Hep-Gesamtscore  | Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate)<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert       | N.E. vs. 9,00<br><br>0,67 [0,51; 0,88];<br>0,0033   |
| Ergänzend: FACT-HCS   | Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate)<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert       | 13,37 vs. 5,55<br><br>0,66 [0,52; 0,84];<br>0,0006  |
| Ergänzend: FACT-G   | Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate)<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert       | 32,16 vs. 10,02<br><br>0,64 [0,49; 0,84];<br>0,0012 |
| <b>Sicherheit</b>   |  |   |
| <b>UE-Hauptkategorien</b>   |  |   |
| Jegliche UE   | Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert               | 0,48 vs. 0,39<br><br>0,97 [0,83; 1,14];<br>0,7959   |
| Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )   | Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert               | 2,43 vs. 3,98<br><br>1,13 [0,94; 1,35];<br>0,2004   |
| SUE   | Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert               | 5,16 vs. 11,33<br><br>1,38 [1,13; 1,69];<br>0,0017  |
| Zum Therapieabbruch führende UE   | Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert               | N.E. vs. N.E.<br><br>1,57 [1,17; 2,10];<br>0,0025   |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D: European Quality of Life Group 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; G: General; HCS: Hepatobiliary Cancer Subscale; Hep: Hepatobiliary; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N.E.: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala |  |   |

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,65; 0,96];  $p = 0,0180$ ). Demzufolge ist das Sterberisiko unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib um 21 % gesenkt. Die mediane Überlebenszeit beträgt im Interventionsarm 23,66 Monate, im Kontrollarm 20,63 Monate. Damit verlängert sich das Überleben unter Nivolumab + Ipilimumab um etwa 3 Monate im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib. Auch die Überlebensraten nach 24 Monaten (Nivolumab + Ipilimumab vs. Sorafenib/Lenvatinib: 49,4 % vs. 39,2 %) und 36 Monaten (37,5 % vs. 24,1 %) zeigen den Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib (siehe Tabelle 4-20).

## **Morbidität**

### ***Progressionsfreies Überleben***

Für den klinisch wichtigen Endpunkt progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) liegt zum Zeitpunkt der finalen Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab vor (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,69; 0,98]). Die PFS-Rate nach 24 Monaten beträgt im Interventionsarm 27,8 % und im Kontrollarm 12,0 % (siehe Tabelle 4-24). Die Patient:innen im Interventionsarm hatten somit eine mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit nach 24 Monaten noch ohne Krankheitsprogression zu sein, verglichen mit denen im Kontrollarm.

### ***Tumoransprechen***

Im Interventionsarm erreichten 36,1 % der Patient:innen und im Kontrollarm 13,2 % der Patient:innen ein Tumoransprechen (in Form eines kompletten Ansprechens [Complete Response, CR] oder eines partiellen Ansprechens [Partial Response, PR]). Anhand der objektiven Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab (OR [95%-KI]: 3,61 [2,46; 5,29];  $p < 0,0001$ ). Die relative Chance, ein Tumoransprechen zu erreichen, ist unter Nivolumab + Ipilimumab 3,61-mal so hoch wie unter Sorafenib/Lenvatinib. Die mediane Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) beträgt unter Nivolumab + Ipilimumab 30,36 Monate, unter Sorafenib/Lenvatinib 12,91 Monate. Ein CR und somit eine Tumorfreiheit war bei 6,9 % der Patient:innen im Interventionsarm und nur bei 1,8 % der Patient:innen im Kontrollarm nachweisbar (siehe Tabelle 4-29).

### ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS***

Der vorteilhafte Effekt von Nivolumab + Ipilimumab auf den Krankheitsverlauf zeigt sich auch anhand des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß visueller Analogskala (VAS) des European Quality of Life Group 5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens. So wird das Risiko, eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu erleiden, unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib statistisch signifikant um 33 % gesenkt (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,52; 0,85];  $p = 0,0010$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten klinisch

relevanten Verschlechterung beträgt im Interventionsarm 18,96 Monate, im Kontrollarm dagegen 5,78 Monate. Somit verlängert sich die Zeit ohne eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib um mehr als 13 Monate.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep**

Auch in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Hepatobiliary (Hep) zeigt sich der deutliche Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib. Im Interventionsarm wiesen 28,4 % der Patient:innen und im Kontrollarm 38,7 % der Patient:innen mindestens eine klinisch relevante Verschlechterung des FACT-Hep-Gesamtscores gegenüber Baseline auf. Die Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,51; 0,88];  $p = 0,0033$ ).

Auch anhand der krankheitsspezifischen Subskala FACT-Hepatobiliary Cancer Subscale (HCS) (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,52; 0,84];  $p = 0,0006$ ) und der generischen Skala FACT-General (G) (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,49; 0,84];  $p = 0,0012$ ) zeigt sich der Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib.

### **Sicherheit**

#### ***Unerwünschte Ereignisse***

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Nivolumab + Ipilimumab wurde bereits in einer Vielzahl von klinischen Studien bei verschiedenen Tumorentitäten untersucht und bestätigt. Die in der Studie CA209-9DW aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil beider Wirkstoffe; neue Sicherheitssignale traten nicht auf.

Die meisten UE wurden als mild oder moderat eingestuft [4]. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab liegen bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (HR [95 %-KI]: 1,38 [1,13; 1,69];  $p = 0,0017$ ) sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,17; 2,10];  $p = 0,0025$ ) vor. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE, die mit der Behandlung assoziiert waren, ist mit der Rate, die in anderen klinischen Studien in der gleichen Indikation berichtet wird, vergleichbar [5, 6]. Die unter der Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab aufgetretenen UE waren in der Regel handhabbar und mit den etablierten Therapiealgorithmen gut kontrollierbar. Zudem zeigt die Befragung der Patient:innen anhand des Items GP5 des FACT-Hep, dass sich die Mehrheit der Patient:innen im Interventionsarm ( $\geq 70$  %) über den gesamten Studienverlauf hinweg, gar nicht oder nur ein wenig durch die Nebenwirkungen beeinträchtigt fühlte [4]. Zudem wirkten sich die aufgetretenen UE nicht auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen aus (siehe Anhang 4-G).

### **Schlussfolgerung zum medizinischen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab**

Die Ergebnisse der Studie CA209-9DW zeigen, dass unter der Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab das primäre Therapieziel bei der Behandlung des HCC erreicht werden kann. So wurde unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib das OS in einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ausmaß verlängert (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,65; 0,96];  $p = 0,0180$ ). Darüber hinaus liegt mit einer ORR von 36,1 % unter Nivolumab + Ipilimumab die bislang höchste ORR im Vergleich zu den Ergebnissen aus den pivotalen Studien der bisher zugelassenen Kombinationstherapien vor [5, 7]. Im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib konnte unter der Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab eine statistisch signifikant höhere ORR erreicht werden (OR [95 %-KI]: 3,61 [2,46; 5,29];  $p < 0,0001$ ). Auch die DOR ist unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib deutlich länger (30,4 vs. 12,9 Monate). Ein gutes Tumorsprechen ist im vorliegenden AWG besonders bedeutsam, da Patient:innen im Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadium B damit ein sog. Downstaging mit der Option auf eine nachfolgende kurative Therapie ermöglicht werden kann.

Unter der Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab konnte zudem die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Hep statistisch signifikant verlängert werden. Demnach kann die Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab die verbleibende Lebenszeit der Patient:innen deutlich verbessern, sodass diese weniger eingeschränkt und einer geringeren physischen sowie psychischen Belastung im Alltag ausgesetzt sind als unter einer Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib.

Die Ergebnisse der Studie CA209-9DW belegen den medizinischen Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab zur Behandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC. Nivolumab + Ipilimumab ist hochwirksam und einer Behandlung mit den TKI Sorafenib/Lenvatinib überlegen. Die UE sind in der Regel handhabbar und mit den etablierten Therapiealgorithmen gut kontrollierbar. Nivolumab + Ipilimumab stellt damit eine wichtige Erweiterung der bisherigen Therapiemöglichkeiten dar.

Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der vom G-BA festgelegten zVT ist formal gesehen eine Beurteilung des Zusatznutzens nicht möglich. Demzufolge ist für Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Teilpopulation a) ein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zVT nicht belegt.

Für Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung (Teilpopulation b) liegen keine Daten vor, sodass ein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zVT nicht belegt ist. Es ist dennoch davon auszugehen, dass Nivolumab + Ipilimumab auch in dieser Patientenpopulation einen medizinischen Nutzen aufweist, was u. a. durch die Zulassung durch die Europäische Kommission bestätigt wurde.

## 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.*

### **Fragestellung**

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur zVT in der Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC bei Erwachsenen. Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte, die im Rahmen von RCT erhoben wurden.

### ***Patientenpopulation***

Die Patientenpopulation umfasst Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC in der Erstlinienbehandlung [1].

### ***Intervention***

Die Intervention ist die zulassungskonforme Gabe von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Gemäß Fachinformation wird Nivolumab in der Kombinationsphase in einer Dosierung von 1 mg/kg mit Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg alle 3 Wochen für die ersten 4 Gaben intravenös verabreicht. An die Kombinationsphase schließt sich eine

Monotherapiephase an, in der die Patient:innen entweder 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen intravenös erhalten. Die erste Dosis der Nivolumab-Monotherapie soll 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombinationstherapie verabreicht werden. Es wird empfohlen die Behandlung bis zur Progression, inakzeptablen Toxizität oder bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 24 Monaten fortzusetzen [1].

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

Am 29.01.2025 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Vorgangsnummer 2024-B-289). Der G-BA unterteilt das AWG und definiert die zVT wie folgt:

Teilpopulation a) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

Teilpopulation b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung:

Best-Supportive-Care [2].

### ***Endpunkte***

Die Beurteilung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

### ***Studientyp***

In die Nutzenbewertung werden ausschließlich methodisch hochwertige RCT der Evidenzstufe Ib mit einem direkten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit der zVT eingeschlossen.

### **Hintergrund zur vorliegenden Nutzenbewertung**

Da für die vorliegende Nutzenbewertung keine RCT mit einem direkten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit der vom G-BA festgelegten zVT identifiziert werden konnte, wird auf die bestverfügbare Evidenz zurückgegriffen. Dabei handelt es sich um die zulassungsbegründende multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209-9DW, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur Auswahl aus den TKI Sorafenib und Lenvatinib untersucht wird. Bis zur Einführung der Kombinationstherapie Atezolizumab mit Bevacizumab im Jahr 2020 waren die TKI Sorafenib und Lenvatinib der Therapiestandard im vorliegenden AWG [8, 9]. Die Studie CA209-9DW startete im Jahr 2019 und der Studienkomparator wurde, in Übereinstimmung mit dem zu diesem Zeitpunkt geltenden Therapiestandard, als Auswahl aus Sorafenib und Lenvatinib gewählt. Auch heute stellen die TKI für Patient:innen im

vorliegenden AWG, für die eine Kombinationstherapie nicht in Betracht kommt, eine relevante, geeignete und auch empfohlene Therapieoption dar [10].

#### 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.*

Um eine umfassende Darstellung der Evidenz zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zu gewährleisten, erfolgte eine systematische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern nach den Vorgaben des G-BA.

Die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien richten sich nach der im Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung und berücksichtigen die Kriterien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studiendauer sowie Studien- und Publikationstyp.

Tabelle 4-2: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Einschlusskriterium        |   | Ausschlusskriterium |  | Begründung  |
|----------------------------|---|---------------------|--|---|
| <b>Patientenpopulation</b> |   |                     |  |   |
| E1                         | Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC in der Erstlinienbehandlung               | A1                  | Andere, nicht dem zugelassenen AWG entsprechende Patientenpopulation | Zielpopulation/AWG gemäß Fachinformation [1]      |
| <b>Intervention</b>        |   |                     |  |   |
| E2                         | Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß der Fachinformation [1] | A2                  | Andere Therapien oder Dosierungen                                    | Dosierung und Anwendung gemäß Fachinformation [1] |

| Einschlusskriterium  |   | Ausschlusskriterium |   | Begründung  |
|--|---|---------------------|---|---|
| <b>Vergleichstherapie</b>  |   |                     |   |   |
| E3   | Teilpopulation a) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder</li> <li>• Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</li> </ul> Teilpopulation b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Best-Supportive-Care</li> </ul> | A3                  | Andere Therapien  | Vergleichstherapie entspricht der durch den G-BA festgelegten zVT [2]   |
| <b>Endpunkte</b>   |   |                     |   |   |
| E4   | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet  | A4                  | Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet  | Nutzendimensionen gemäß § 5 Abs. 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA [11]  |
| <b>Studiendauer</b>  |   |                     |   |   |
| E5   | Keine Einschränkung   | A5                  | -   | -   |
| <b>Studien- und Publikationstyp</b>  |   |                     |   |   |
| E6   | RCT mit hinreichenden Informationen zu Methodik und Ergebnissen (d. h. Studienbericht, Volltextpublikation mit primären Studienergebnissen oder angemessene Ergebnisdarstellung in einem Studienregister)   | A6                  | Keine RCT; anderer Publikationstyp, Ergebnisbericht ohne ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und/oder Ergebnissen | Nachweis der bestverfügbaren Evidenz gemäß § 5 Abs. 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA und § 5 Abs. 3 der AM-NutzenV; relevanter Publikationstyp gemäß Methodenpapier des IQWiG [11-13] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie |   |                     |   |   |

### 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.*

Den Vorgaben des G-BA entsprechend wurde eine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<https://ovidsp.dc1.ovid.com/ovid-a/ovidweb.cgi>)
- EMBASE (<https://ovidsp.dc1.ovid.com/ovid-a/ovidweb.cgi>)
- CENTRAL (<https://ovidsp.dc1.ovid.com/ovid-a/ovidweb.cgi>)

Für die Suchen in der jeweiligen Datenbank wurden leicht angepasste Suchstrategien angewendet. Bei der Datenbanksuche nach RCT wurde ein jeweils für die Datenbank adäquater Filter verwendet [14]. Es wurden keine weiteren Einschränkungen der Suchkriterien nach Publikationszeitraum oder Sprache der Publikationen vorgenommen. Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-2 genannten vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien über das in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebene Vorgehen bewertet.

Die individuellen Suchstrategien sind vollständig in Anhang 4-A dargestellt. Im Volltext ausgeschlossene Studien sind in Anhang 4-C aufgelistet. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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.*

Zusätzlich zur bibliografischen Literaturrecherche wurde in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken nach relevanten klinischen Studien zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im vorliegenden AWG gesucht. Die Suche beinhaltete sowohl abgeschlossene als auch laufende Studien.

Die Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) und [EU-CTR](http://EU-CTR) durchgeführt. Für jedes Register wurde eine individuelle Suchstrategie entwickelt und einzeln angewendet. Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-2 genannten vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien über das in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebene Vorgehen bewertet.

Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage ist eine Suche in den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der EMA und des AMIce für Studien erforderlich, die bereits über die bibliografische Literaturrecherche und/oder die Suche in den Studienregistern identifiziert wurden. Da keine nutzenbewertungsrelevante Studie identifiziert werden konnte, entfällt die Suche in den Studienergebnisdatenbanken.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist in Anhang 4-D aufgeführt. Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

#### 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<sup>1</sup>. 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.*

Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage ist eine Suche auf der Internetseite des G-BA durchzuführen, um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Daten zu den, bereits über die bibliografische Literaturrecherche und/oder die Suche in den Studienregistern identifizierten

---

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

Studien in die Bewertung einfließen. Da keine nutzenbewertungsrelevante Studie identifiziert werden konnte, entfällt die Suche auf der Internetseite des G-BA.

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion der Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in den Studienregistern wurde nach dem Vier-Augen-Prinzip von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Treffer wurden einem Titel- und Abstract-Screening unterzogen, um relevante Studien anhand der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien zu identifizieren und nicht relevante Treffer auszuschließen. Bei unterschiedlicher Einschätzung der Relevanz eines Treffers, wurde versucht, durch Diskussion einen Konsens zu finden. War keine Einigung möglich, wurde eine 3. Person hinzugezogen.

#### 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.*

### **Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Um das Verzerrungspotenzial auf Studienebene einzustufen, wurden die Angaben des Studienprotokolls und des Studienberichts herangezogen und folgende Aspekte beurteilt:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patient:innen und der behandelnden Personen
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

### **Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Um das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene einzustufen, wurden folgende Aspekte beurteilt:

- Verblindung der Endpunkterheber:innen

- Adäquate Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Ergebnisse sind in Anhang 4-F dokumentiert.

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

##### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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.*

Im vorliegenden Dossier wird die zulassungsbegründende RCT CA209-9DW zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dargestellt. Das Design und die Methodik der Studie werden entsprechend den Vorgaben für RCT anhand des CONSORT-Statements (Items 2b–14) beschrieben und sind in Anhang 4-E ausführlich dargestellt.

##### 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

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

#### **4.2.5.2.1 Patientencharakteristika**

Folgende Patientencharakteristika wurden in der Studie CA209-9DW erfasst und werden im Ergebnisteil dieses Dossiers dargestellt:

- Demografische Charakteristika zu Baseline
  - Alter
  - Geschlecht
  - Geografische Region
  - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Krankheitscharakteristika zu Baseline
  - Zeit von der initialen Diagnose des HCC bis zur Randomisierung
  - Ätiologie
  - Vaskuläre Invasion (Microvascular Invasion, MVI)
  - Extrahepatische Manifestation (Extrahepatic Spread, EHS)
  - MVI und/oder EHS
  - Alpha-Fetoprotein (AFP) zu Baseline
  - Child-Pugh-Score

- BCLC-Stadium

#### 4.2.5.2.2 Patientenrelevante und supportive Endpunkte

Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet. Darüber hinaus werden supportive Endpunkte dargestellt, die in der klinischen Praxis von großer Relevanz sind.

- Mortalität
  - OS
- Morbidität
  - Supportiver Endpunkt: PFS
  - Supportiver Endpunkt: Tumoransprechen
  - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep
- Sicherheit
  - UE, SUE, schwere UE [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$ ], zum Therapieabbruch führende UE, einschließlich einer Differenzierung nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Die Patientenrelevanz der Endpunkte sowie die Operationalisierung und die Validität werden im Folgenden ausführlich dargelegt.

### **Mortalität**

#### ***Gesamtüberleben***

##### *Patientenrelevanz*

Gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kap. der Verfo des G-BA ist das OS grundsätzlich als patientenrelevant einzustufen [11]. Die Verlängerung des Überlebens stellt für Patient:innen mit HCC eines der wichtigsten Therapieziele dar. Viele der Patient:innen haben bereits bei Erstdiagnose eine schlechte Prognose, da der Tumor häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird und ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich ist. Dementsprechend befinden sich die Patient:innen in einer palliativen Therapiesituation, bei der das primäre Therapieziel darin besteht, die Überlebenszeit bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Lebensqualität zu verlängern.

### *Operationalisierung/Validität*

Das OS wurde in der Studie CA209-9DW als primärer Endpunkt untersucht und ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache.

Die Auswertung des OS erfolgte gemäß der präspezifizierten statistischen Methodik anhand einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Patient:innen, die randomisiert wurden, aber ohne Follow-up waren, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

### **Morbidität**

#### ***Supportiver Endpunkt: progressionsfreies Überleben***

Wie zuvor beschrieben, ist bei den meisten Patient:innen mit HCC die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose bereits fortgeschritten und ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich. Die Krankheitslast der Patient:innen ist hoch. Bei der Mehrheit der Patient:innen liegt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine ausgeprägte Leberzirrhose vor. Bei den Patient:innen im vorliegenden AWG handelt es sich also größtenteils um chronisch kranke Patient:innen, die zusätzlich zu einer schweren Lebererkrankung an einem HCC erkranken. Nicht nur das Wissen um die fehlende Heilungsmöglichkeit, sondern auch Symptome wie Müdigkeit, Fatigue, Appetitlosigkeit, Übelkeit, ungewollter Gewichtsverlust, Schlafstörungen und Abdominalschmerz belasten die Patient:innen [15-17]. Schreitet die Tumorerkrankung weiter voran, nehmen die Abdominalschmerzen zu und es können zusätzlich Symptome wie Aszites und Varizenblutungen, Ikterus, hepatische Enzephalopathie sowie eine vergrößerte Milz und Leber hinzukommen [17]. Diese Symptome haben einen starken negativen Einfluss auf das körperliche Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patient:innen mit HCC und schränken diese in ihrem Alltag erheblich ein [16-18]. Das Fortschreiten der Tumorerkrankung ist mit einer Verschlechterung der Symptomatik und einer starken psychischen Belastung der Patient:innen verbunden. Hinzu kommt, dass sich durch eine Progression die Prognose der Patient:innen weiter verschlechtert. Die Verzögerung der Progression und der Notwendigkeit einer Folgebehandlung mit weiteren Nebenwirkungen sind daher wichtige Therapieziele bei der Behandlung des HCC. Aufgrund dieser klinischen Relevanz empfiehlt auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) die Erhebung des Endpunkts PFS in onkologischen Studien [19].

### *Operationalisierung/Validität*

Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dokumentierter Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.

Die Auswertung des PFS erfolgte gemäß der präspezifizierten statistischen Methodik anhand einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen, die ohne Angabe einer Krankheitsprogression verstarben, wurden als Patient:innen mit Krankheitsprogression zum Zeitpunkt des Todes betrachtet. Patient:innen, die nicht verstarben oder progredient waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumoruntersuchung zensiert. Patient:innen ohne Tumoruntersuchung, die nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen Endpunkt, der auf klar definierten, objektiven Parametern beruht. In der Studie CA209-9DW erfolgte die Feststellung einer Progression mittels bildgebender Verfahren durch einen verblindeten, unabhängigen zentralen Review (Blinded Independent Central Review, BICR) gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1, die als national und international anerkannte Empfehlungen zur Erhebung dieses Parameters gelten [20]. Demzufolge ist die Validität für den Endpunkt PFS gegeben.

Aufgrund der klinischen Relevanz wird der Endpunkt PFS im vorliegenden Dossier supportiv dargestellt.

### ***Supportiver Endpunkt: Tumoransprechen***

Das Tumoransprechen ist ein direktes Maß für die Wirksamkeit einer Therapie und die Verringerung der Krankheitslast. Je länger die positive Wirkung anhält, desto länger kann die Krankheitskontrolle aufrechterhalten werden. Dadurch wird nicht nur die Verschlechterung der Symptome hinausgezögert, sondern auch die Notwendigkeit von Folgebehandlungen und die mit diesen Behandlungen verbundenen Toxizitäten verringert. Dies ist insbesondere in einem palliativen Therapiesetting relevant, in dem neben dem Erhalt der Lebensqualität und der Verlängerung des OS die Reduktion tumorbedingter Symptome das primäre Therapieziel darstellt. Im vorliegenden AWG kann ein gutes Tumoransprechen zudem zu einem sog. Downstaging führen und die Option einer kurativen Therapie und damit die Chance auf Tumorfreiheit eröffnen. Dies ist von großer Bedeutung, da die Patient:innen zum Zeitpunkt der Diagnose häufig bereits ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, sich in einem palliativen Therapiesetting befinden und dementsprechend eine sehr schlechte Prognose haben [21].

### ***Operationalisierung/Validität***

Das Tumoransprechen wird anhand der ORR, definiert als Anteil der randomisierten Patient:innen, deren bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR) entweder ein CR oder ein PR ist, bewertet.

Die Auswertung der ORR erfolgte gemäß der präspezifizierten statistischen Methodik anhand einer binären Analyse. Das der Bewertung der ORR zugrunde liegende BOR ist definiert als das beste Ansprechen zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten objektiv dokumentierten Progression oder dem Zeitpunkt des Beginns einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt. Bei Patient:innen ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Beginn einer Folgetherapie wurden alle verfügbaren Angaben zum Ansprechen zur Bestimmung des BOR herangezogen. Um das beste Ansprechen als CR oder PR zu klassifizieren, ist eine Bestätigung des Ansprechens erforderlich: ein CR oder ein PR können nur dann beansprucht werden, wenn die Kriterien zu einem mindestens 4 Wochen (28 Tage) späteren Zeitpunkt weiterhin erfüllt sind.

Zusätzlich wird die DOR und das BOR dargestellt. Details hierzu finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

In der Studie CA209-9DW wurde der Endpunkt Tumoransprechen anhand der national und international anerkannten RECIST Version 1.1 durch einen BICR beurteilt. Es handelt sich um einen Endpunkt, der auf klar definierten objektiven Parametern basiert und somit als valide einzustufen ist.

Aufgrund der klinischen Relevanz wird der Endpunkt Tumoransprechen im vorliegenden Dossier supportiv dargestellt.

### ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS***

#### *Patientenrelevanz*

Die Bewertung des Gesundheitszustandes ist gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kap. der VerFO des G-BA patientenrelevant [11].

#### *Operationalisierung/Validität*

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie CA209-9DW anhand der VAS des EQ-5D-Fragebogens erhoben. Die Patient:innen bewerten dabei ihren Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung auf einer Skala von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht [22].

Der Gesundheitszustand wird anhand der Zeit zwischen Randomisierung und erster Verschlechterung, definiert als klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D VAS um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite (= 15 Punkte) gegenüber Baseline, bewertet.

Die Auswertung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen ohne klinisch relevante Verschlechterung wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert, sofern der Wert nicht fehlte. Patient:innen ohne Erhebung zu Baseline sowie Patient:innen, die nicht behandelt wurden, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen von denen keine Erhebung nach Baseline vorliegt, wurden am Tag nach der Randomisierung zensiert.

Zusätzlich zur Ereigniszeitanalyse wird die mittlere Veränderung gegenüber Baseline im zeitlichen Verlauf grafisch dargestellt.

Die Validität der EQ-5D VAS wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren (einschließlich onkologischer Indikationen) durch den G-BA bestätigt [8, 23, 24].

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep**

#### *Patientenrelevanz*

Die patientenberichtete Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand validierter Fragebögen ist gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kap. der VerFO des G-BA grundsätzlich als patientenrelevant einzustufen [11].

### *Operationalisierung/Validität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-9DW anhand des Fragebogens FACT-Hep erhoben. Bei dem Fragebogen FACT-Hep handelt es sich um ein für Leber- und Gallengangkrebs spezifisch entwickeltes Modul des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System, das aus einer generischen und einer krankheitsspezifischen Skala besteht. Die generische Skala FACT-G beinhaltet 4 Subskalen mit insgesamt 27 Items zur Bewertung des physischen Wohlbefindens (PWB), sozialen Wohlbefindens (SWB), emotionalen Wohlbefindens (EWB) und des funktionellen Wohlbefindens (FWB). Die krankheitsspezifische Subskala FACT-HCS besteht aus insgesamt 18 Items und misst das Ausmaß an Bauch- und Rückenschmerzen, gastrointestinalen Beschwerden, Anorexie, Gewichtsverlust und Gelbsucht. Die Patient:innen beurteilen jedes Item auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr). Höhere Werte sind mit einer besseren Lebensqualität gleichzusetzen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand der Zeit zwischen Randomisierung und erster Verschlechterung, definiert als klinisch relevante Verschlechterung des FACT-Hep-Gesamtscore um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite (= 27 Punkte; siehe Tabelle 4-3) gegenüber Baseline, bewertet.

Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Hep erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen ohne klinisch relevante Verschlechterung wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert, sofern der FACT-Hep-Gesamtscore auswertbar war und der Wert nicht fehlte. Patient:innen ohne Erhebung zu Baseline sowie Patient:innen, die nicht behandelt wurden, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen von denen keine Erhebung nach Baseline vorliegt, wurden am Tag nach der Randomisierung zensiert.

Zusätzlich werden Ereigniszeitanalysen für die FACT-HCS, die generische Komponente FACT-G und die 4 Subskalen des FACT-G dargestellt. Details hierzu finden sich in Abschnitt 4.2.5.4. Darüber hinaus wird die mittlere Veränderung gegenüber Baseline der jeweiligen Skala/Subskala des FACT-Hep im zeitlichen Verlauf grafisch dargestellt.

Der FACT-Hep ist ein etabliertes und validiertes Messinstrument, das klinisch relevante Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität misst [25-28].

## **Sicherheit**

### *Unerwünschte Ereignisse*

#### *Patientenrelevanz*

Die Erhebung von UE, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auftreten, ist ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Arzneimitteln. Im Allgemeinen ist das Auftreten von UE, insbesondere von schweren UE und SUE, für Patient:innen unmittelbar erfahrbar und daher gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kap. der VerFO des G-BA unmittelbar patientenrelevant [11].

### *Operationalisierung/Validität*

Als UE werden, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation, alle schädlichen, unbeabsichtigten oder unerwünschten medizinischen Ereignisse betrachtet, die bei Studienbeginn noch nicht vorlagen oder sich während der Studie verschlimmern. Als SUE werden Ereignisse betrachtet, die zum Tod führen, lebensbedrohlich sind, eine Hospitalisierung erfordern oder zu einer Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung führen, zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit führen, zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler führen oder wichtige medizinische Ereignisse sind, die den/die Patienten/Patientin gefährden.

Die UE werden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Studienabbruch, Tod oder bis zu 100 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Kodierung der UE wurde gemäß MedDRA Version 26.1 vorgenommen und der Schweregrad der UE nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5 des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

Die UE werden anhand der Zeit zwischen erster Gabe der Studienmedikation und jeweiligem ersten Ereignis bewertet. Es werden die UE-Hauptkategorien betrachtet:

- Jegliche UE
- Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- SUE
- Zum Therapieabbruch führende UE

Die Auswertung erfolgte jeweils anhand einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs, des Todes oder 100 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation zensiert, je nachdem, was zuerst eintrat.

Zusätzlich werden Ereigniszeitanalysen für häufige UE nach SOC und PT sowie für die in der Studie CA209-9DW präspezifizierten UESI dargestellt. Details hierzu finden sich in Abschnitt 4.2.5.4. Zudem werden zum Therapieabbruch führende UE nach SOC und PT deskriptiv dargestellt.

Die Erfassung und Kategorisierung der UE erfolge gemäß der international anerkannten Standards mittels MedDRA und CTCAE des NCI und wird daher als valide betrachtet.

### **4.2.5.2.3 Erläuterungen zu den verwendeten statistischen Methoden**

#### **Analysepopulationen**

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen basieren auf den im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie CA209-9DW präspezifizierten Analysepopulationen.

### ***Randomized Subjects***

Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurde die Randomized-Subjects-Population verwendet, die alle Patient:innen umfasst, die auf einen der Behandlungsarme der Studie randomisiert wurden.

### ***Treated Subjects***

Für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde die Treated-Subjects-Population verwendet, die alle randomisierten Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

### **Methodik der durchgeführten Analyse**

In den Analysen wurden die folgenden Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (gemäß Interactive Response Technology [IRT]) berücksichtigt:

- Ätiologie: viral bedingtes HCC vs. nicht viral bedingtes HCC
- MVI und/oder EHS: vorhanden vs. nicht vorhanden
- AFP zu Baseline: < 400 ng/ml vs.  $\geq$  400 ng/ml

### ***Ereigniszeitanalysen***

Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Das Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Ereigniszeit mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet.

### ***Binäre Analysen***

Für den Vergleich der ORR zwischen den Behandlungsarmen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test durchgeführt. Das Odds Ratio (OR) mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels stratifizierter Mantel-Haenszel-Methode bestimmt.

### **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<sup>5</sup> 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<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

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

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen und Zusatzanalysen

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.*

Die im Folgenden beschriebene Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt OS wurde zur Untersuchung der methodischen Robustheit durchgeführt. Darüber hinaus wurden für das vorliegende Dossier für alle patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte weitere Zusatzanalysen durchgeführt, die der differenzierten Einordnung der Behandlungseffekte dienen.

##### **Gesamtüberleben**

Als Sensitivitätsanalyse wurde für den Vergleich der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache zwischen den Behandlungsarmen ein zweiseitiger unstratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt und das HR mit zugehörigem 95 %-KI mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell berechnet.

Als Zusatzanalyse werden die Überlebensraten nach 24 und 36 Monaten berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Darüber hinaus werden die Folgetherapien deskriptiv dargestellt.

##### **Progressionsfreies Überleben**

Die PFS-Raten nach 18 und 24 Monaten berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode werden dargestellt.

##### **Tumoransprechen**

Die DOR wurde für Patient:innen mit CR oder PR ausgewertet und ist definiert als die Zeit zwischen erstem dokumentiertem Ansprechen (CR oder PR) und Progression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Auswertung der DOR erfolgte gemäß der präspezifizierten statistischen Methodik anhand einer Kaplan-Meier-Analyse. Patient:innen, die ohne berichtete Progression verstarben, wurden als Patient:innen mit einer Progression zum Zeitpunkt des Todes betrachtet. Patient:innen, die eine Folgetherapie ohne eine zuvor berichtete Progression begannen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung vor Initiierung der Folgetherapie zensiert. Patient:innen, die weder einen

Progress aufwiesen noch verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung zensiert.

Die Darstellung des BOR erfolgt gemäß der präspezifizierten statistischen Methodik anhand deskriptiver Statistiken. Das BOR wird gemäß RECIST Version 1.1 eingestuft als CR, PR, progrediente Erkrankung (Progressive Disease, PD), stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), nicht-CR/nicht-PD oder nicht auswertbar.

### Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline im zeitlichen Verlauf wird grafisch dargestellt. Darüber hinaus werden die Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt basierend auf der Anzahl der randomisierten Patient:innen sowie der Anzahl der Patient:innen, von denen zum jeweiligen Zeitpunkt zu erwarten war, dass diese den Fragebogen ausfüllen, dargestellt.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep

Die Auswertung der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der FACT-HCS, des FACT-G und der 4 Subskalen des FACT-G um  $\geq 15\%$  der jeweiligen Skalenspannweite (siehe Tabelle 4-3) erfolgte analog zur Auswertung des FACT-Hep-Gesamtscore anhand einer Ereigniszeitanalyse.

Tabelle 4-3: Skalen/Subskalen des FACT-Hep und zugehörige klinisch relevante Veränderungen

| Skala/Subskala   | Zusammensetzung       | Skalenspannweite | Klinisch relevante Veränderung <sup>a</sup> |
|--|-----------------------|------------------|---|
| PWB  | 7 Items               | 0-28 Punkte      | 4,2 Punkte                                  |
| SWB  | 7 Items               | 0-28 Punkte      | 4,2 Punkte                                  |
| EWB  | 6 Items               | 0-24 Punkte      | 3,6 Punkte                                  |
| FWB  | 7 Items               | 0-28 Punkte      | 4,2 Punkte                                  |
| FACT-G   | PWB + SWB + EWB + FWB | 0-108 Punkte     | 16,2 Punkte                                 |
| FACT-HCS   | 18 Items              | 0-72 Punkte      | 10,8 Punkte                                 |
| FACT-Hep-Gesamtscore   | FACT-G + FACT-HCS     | 0-180 Punkte     | 27 Punkte                                   |
| a: 15 % der jeweiligen Skalenspannweite<br>EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT-General;<br>FWB: Funktionelles Wohlbefinden; HCS: Hepatobiliary Cancer Subscale; PWB: Physisches Wohlbefinden;<br>SWB: Soziales Wohlbefinden |                       |                  |   |

Darüber hinaus wird die mittlere Veränderung gegenüber Baseline der jeweiligen Skala/Subskala des FACT-Hep im zeitlichen Verlauf grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt basierend auf der Anzahl der Patient:innen, von denen zum jeweiligen Zeitpunkt zu erwarten war, dass diese den Fragebogen ausfüllen, dargestellt.

## **Unerwünschte Ereignisse**

Die Auswertung der häufigen UE nach SOC und PT sowie der UESI erfolgte analog zur Auswertung der UE-Hauptkategorien anhand einer Ereigniszeitanalyse. Zum Therapieabbruch führende UE nach SOC und PT werden deskriptiv dargestellt.

### ***Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT***

Den Anforderungen der Modulvorlage entsprechend, wurden jegliche UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in einem Behandlungsarm auftraten sowie schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in einem Behandlungsarm auftraten, ausgewertet.

### ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse***

Zur weiteren Bewertung der Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden in der Studie CA209-9DW ausgewählte UE, immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (imUE) und andere Ereignisse von speziellem Interesse (Other Events of Special Interest, OESI) präspezifiziert. Die unter den ausgewählten UE, imUE und OESI betrachteten, nachfolgend aufgeführten Kategorien setzen sich jeweils aus UE mit bestimmten PT zusammen (siehe Anhang 4-G).

Unter den ausgewählten UE werden die Kategorien endokrine UE, gastrointestinale UE, hepatische UE, pulmonale UE, UE der Nieren und UE der Haut betrachtet.

Immunonkologika können aufgrund ihres Wirkmechanismus (Aktivierung des Immunsystems) spezifische imUE hervorrufen. Diese UE gelten als spezifisch für Nivolumab und sind somit hoch verzerrt zuungunsten von Nivolumab. Das mögliche Auftreten von imUE wird in der Studie besonders überwacht; spezifische Richtlinien für den Umgang mit imUE sind Bestandteil des Studienprotokolls und der Fachinformation. Unter den imUE werden die Kategorien Pneumonitis, Diarrhoe/Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Nierenfunktionsstörung, Hautausschlag, Hypersensitivität und die endokrinen imUE Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Hypothyreose/Thyreoiditis (einzeln und gemeinsam betrachtet), Hyperthyreose und Diabetes mellitus betrachtet. Abgesehen von den endokrinen imUE, werden nur entsprechende Ereignisse berücksichtigt, die eine immunmodulatorische Behandlung erfordern.

Unter den OESI werden die Kategorien autoimmune Zytopenie, autoimmune Erkrankung des Auges, immunvermittelte Arthritis, Myositis/Rhabdomyolyse, Myokarditis, Demyelinisierung, Guillain-Barré-Syndrom, Pankreatitis, Uveitis, Enzephalitis, myasthenisches Syndrom, Graft-versus-Host-Erkrankung betrachtet.

#### **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.*

Im vorliegenden Dossier werden Subgruppenanalysen für die in Tabelle 4-4 aufgeführten, im SAP der Studie CA209-9DW präspezifizierten, Merkmale dargestellt. Die gewählten Trennpunkte entsprechen den im SAP a priori festgelegten.

Tabelle 4-4: Relevante Subgruppenmerkmale

| Subgruppenmerkmal | Subgruppen |
|-------------------|------------|
| Alter             | < 65 Jahre |
|                   | ≥ 65 Jahre |

| Subgruppenmerkmal   | Subgruppen                    |
|---|-------------------------------|
| Geschlecht  | männlich<br>weiblich          |
| Ätiologie   | HBV<br>HCV<br>nicht infiziert |
| MVI und/oder EHS  | vorhanden<br>nicht vorhanden  |
| AFP zu Baseline   | < 400 ng/ml<br>≥ 400 ng/ml    |
| AFP: Alpha-Fetoprotein; EHS: Extrahepatische Manifestation; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; MVI: Vaskuläre Invasion |                               |

Die Auswahl der relevanten Subgruppenmerkmale wurde in Einklang mit vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation HCC getroffen, in denen Alter, Geschlecht, Ätiologie und MVI und/oder EHS als relevante potenzielle Effektmodifikatoren eingestuft wurden [29-32]. Zusätzlich wurde eine mögliche Effektmodifikation durch den Stratifizierungsfaktor der Randomisierung AFP zu Baseline untersucht. Um zu untersuchen, ob Effektmodifikationen für diese Merkmale in der Studie CA209-9DW vorliegen, wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt. Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen für die zusätzlich betrachteten Skalen/Subskalen des FACT-Hep, häufigen UE nach SOC und PT sowie UESI durchgeführt.

### Methodik der Subgruppenanalysen

Zunächst wurden mögliche Effektunterschiede zwischen den Subgruppen mittels Interaktionstest bewertet. Hierfür wurde der Interaktionsterm aus einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell mit den unabhängigen Variablen Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung\*Subgruppenmerkmal herangezogen. Eine bedeutsame Heterogenität wird bei einem Interaktions-p-Wert von < 0,05 angenommen und entsprechend als statistisch signifikante Effektmodifikation gewertet. Liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation vor, werden die Ergebnisse getrennt nach Subgruppen dargestellt.

Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen in den jeweiligen Subgruppen wurde ein zweiseitiger unstratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR mit zugehörigem 95 %-KI wurde je Subgruppe mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Ereigniszeit in den jeweiligen Subgruppen mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet.

Subgruppen mit weniger als 10 Patient:innen (bezogen auf beide betrachteten Studienarme zusammengenommen) wurden bei der Durchführung der Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt. Zudem wurde für jedes Subgruppenmerkmal jeweils nur dann eine Subgruppenanalyse durchgeführt, wenn für den jeweiligen Endpunkt in mindestens einer der

zugehörigen Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auftraten. Subgruppenanalysen für einzelne UE auf SOC- und PT-Ebene wurden nur dann durchgeführt, wenn in der Gesamtpopulation für das entsprechende UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt.

### 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 bzw. unverhältnismäßig zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind oder wenn eine bestimmte Subgruppe in einem Behandlungsarm nur sehr wenige Patient:innen umfasst. Die Ableitung separater Nutzensaussagen für Subgruppen allein auf Basis eines signifikanten Interaktionstests wäre daher mit hoher Unsicherheit behaftet und wird 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 internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

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<sup>12</sup>.

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<sup>13, 14, 15</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es 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    | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt   | Therapiearme                                   |
|-----------|----------------------------|-------------------|--|--|--|
| CA209-9DW | ja                         | ja                | laufend                                    | <u>Studiendauer</u><br>Studienbeginn: 30.09.2019<br>Voraussichtliches Studienende: 30.09.2026<br><u>Datenschnitt</u><br>Finale Analyse: 31.01.2024 | Nivolumab + Ipilimumab<br>Sorafenib/Lenvatinib |

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 stellen den Wissensstand zum 01.04.2025 dar.

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 |
|-------------------------------------|---|
| CA209-9DW                           | A3: Komparator entspricht nicht der zVT             |
| zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie |   |

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

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

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

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

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

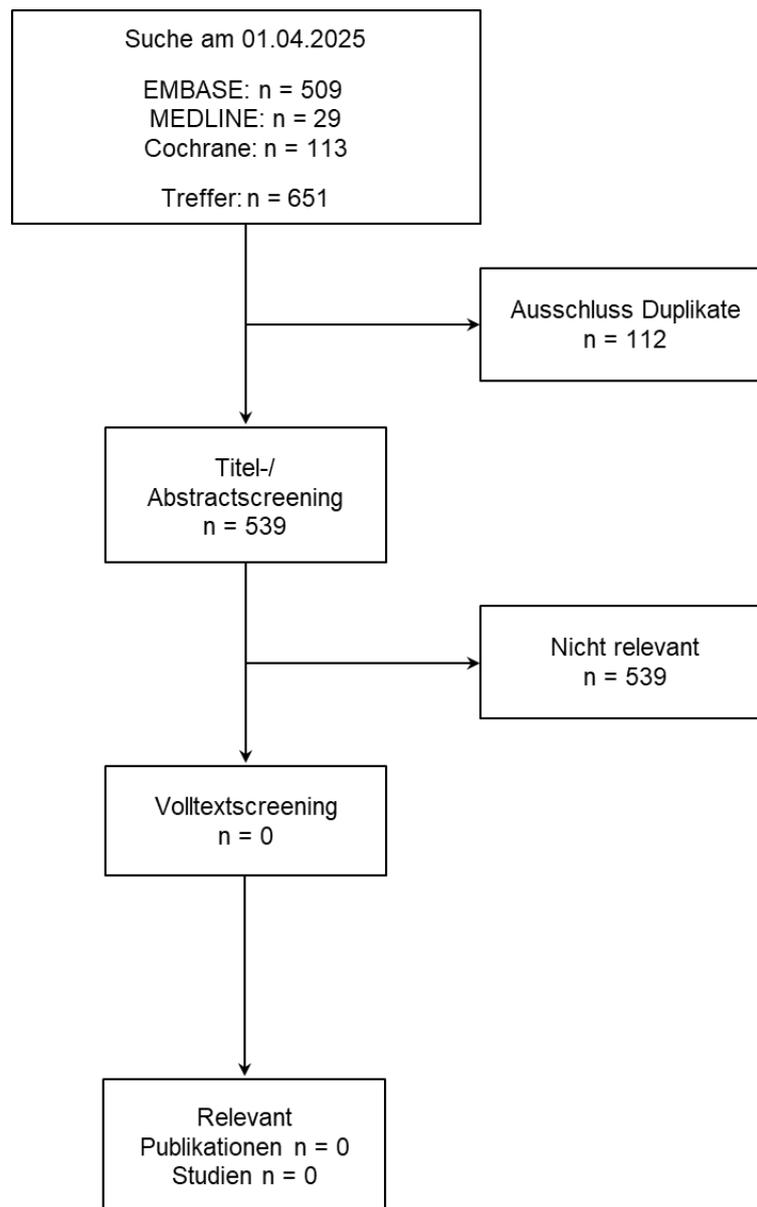


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 01.04.2025 durchgeführt. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in CENTRAL ergab insgesamt 651 Treffer, darunter 112 Dubletten. Treffer in Studienregistern wurden dabei nicht berücksichtigt, da diese über die Studienregistersuche abgedeckt sind. Die verbleibenden 539 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gesichtet und anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden.

#### 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<br>(Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|---|---|---|--|
| Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden.  |   |   |   |  |
| 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 24.03.2025 wieder.

#### 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 <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern/Studien ergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|--|
| Da keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden konnte, entfällt die Suche auf der Internetseite des G-BA. |                                |   |   |  |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA<br>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |                                |   |   |  |

*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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in Tabelle 4-8 geben den Stand vom 01.04.2025 wieder.

#### **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 <sup>a</sup>   |  |   |
|--|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
|  | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden.   |   |   |                          |                                   |  |   |
| <p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> |   |   |                          |                                   |  |   |

In der bibliographischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche konnte keine RCT identifiziert werden, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose mit der vom G-BA festgelegten zVT verglichen wird. Auch für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B liegen keine Daten vor.

Im vorliegenden Dossier wird daher die zulassungsbegründende Studie CA209-9DW als bestverfügbare Evidenz dargestellt. In der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur Auswahl aus den TKI Sorafenib und Lenvatinib untersucht. Bis zur Einführung der Kombinationstherapie Atezolizumab mit Bevacizumab im Jahr 2020 waren die TKI Sorafenib und Lenvatinib der Therapiestandard im vorliegenden AWG [8, 9]. Die Studie CA209-9DW startete im Jahr 2019 und der Studienkomparator wurde, in Übereinstimmung mit dem zu diesem Zeitpunkt geltenden Therapiestandard, als Auswahl aus Sorafenib und Lenvatinib gewählt. Auch heute stellen die TKI für Patient:innen im vorliegenden AWG, für die eine Kombinationstherapie nicht in Betracht kommt, eine relevante, geeignete und auch empfohlene Therapieoption dar [10].

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

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

| Studie   | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad>  | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten)                   | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in, Behandlung,<br>Nachbeobachtung>   | Ort und Zeitraum der<br>Durchführung  | Primärer<br>Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte  |
|--|---|---|---|---|---|--|
| CA209-9DW  | RCT, offen,<br>parallel,<br>aktivkontrolliert,<br>multizentrisch,<br>Phase-III                      | Erwachsene<br>Patient:innen<br>(≥ 18 Jahre) mit nicht<br>resezierbarem oder<br>fortgeschrittenem<br>HCC mit Child-<br>Pugh-Score 5 oder 6,<br>ohne vorangegangene<br>HCC-Systemtherapie | Nivolumab +<br>Ipilimumab:<br>N = 335<br>Sorafenib/<br>Lenvatinib:<br>N = 333 | <u>Studiendauer</u><br>Screening: bis zu 28 Tage <sup>a</sup><br>Behandlung: bis zur<br>Progression <sup>b</sup> , Rücknahme<br>der Einwilligung, zum<br>Aufreten inakzeptabler<br>Toxizität oder für<br>Patient:innen unter einer<br>Behandlung mit<br>Nivolumab + Ipilimumab<br>bis zum Erreichen der max.<br>Behandlungsdauer von<br>2 Jahren<br>Follow-up: bis zum<br>Studienabbruch, Tod oder<br>zur Beendigung der Studie<br>durch den Sponsor<br><u>Datenschnitt</u><br>31.01.2024 | <u>Ort</u><br>163 Zentren in<br>25 Ländern:<br>Argentinien, Australien,<br>Österreich, Belgien,<br>Brasilien, Kanada,<br>Chile, China,<br>Tschechische Republik,<br>Frankreich,<br>Deutschland,<br>Hongkong, Italien,<br>Japan, Südkorea,<br>Neuseeland, Polen,<br>Rumänien, Russland,<br>Singapur, Spanien,<br>Taiwan, Vereinigtes<br>Königreich, Nordirland,<br>USA (einschl. Puerto<br>Rico)<br><u>Zeitraum</u><br>09/2019-laufend | <u>Primärer Endpunkt</u><br>OS<br><u>Patientenrelevante<br/>und supportive<br/>sekundäre Endpunkte</u><br>PFS,<br>Tumoransprechen,<br>FACT-Hep,<br>EQ-5D VAS, UE |
| <p>a: Im Studienprotokoll wurde keine Screeningdauer festgelegt, die Screening-Verfahren sollten aber innerhalb von 28 Tagen abgeschlossen werden.</p> <p>b: In beiden Studienarmen ist eine Behandlung über den Progress hinaus möglich, sofern der/die Patient/Patientin nach Ermessen des/der Prüfarztes/Prüfärztin weiterhin einen klinischen Nutzen hat und die Behandlung toleriert.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Group 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; Hep: Hepatobiliary; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala</p> |   |   |   |   |   |  |

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

| Studie                         | Nivolumab + Ipilimumab   | Sorafenib/<br>Lenvatinib   | ggf. weitere Spalten mit<br>Behandlungscharakteristika z. B.<br>Vorbehandlung, Behandlung in der Run-<br>in-Phase etc.   |
|--------------------------------|--|--|--|
| CA209-9DW                      | Nivolumab 1 mg/kg Körpergewicht (intravenös) in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg Körpergewicht (intravenös) alle 3 Wochen (d. h. jeweils an Tag 1 jedes Zyklus) für bis zu 4 Zyklen (12 Wochen) gefolgt von Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen | Sorafenib 400 mg (2 Tabletten á 200 mg) zweimal täglich<br>oder<br>Lenvatinib 8 mg (2 Kapseln á 4 mg) bei einem Körpergewicht von < 60 kg bzw. 12 mg (3 Kapseln á 4 mg) bei einem Körpergewicht von ≥ 60 kg einmal täglich | <p><u>Vorbehandlungen</u></p> <p>Erlaubt waren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eine Operation des zugrunde liegenden Tumors,</li> <li>lokoregionäre Therapien, sofern diese mindestens 4 Wochen vor der bildgebenden Untersuchung des Tumors während des Screenings abgeschlossen waren,</li> <li>neoadjuvante und adjuvante Systemtherapien, sofern das Rezidiv mindestens 12 Monate nach Abschluss der Behandlung aufgetreten war.</li> </ul> <p>Systemische Therapien zur Behandlung des fortgeschrittenen HCC waren nicht zulässig.</p> <p><u>Dosisanpassungen</u></p> <p>Nivolumab + Ipilimumab</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosisanpassungen waren nicht erlaubt.</li> <li>Verzögerungen oder Abbrechen der Behandlung von Nivolumab und/oder Ipilimumab waren erlaubt.</li> <li>Wenn während der Kombinationsphase die Kriterien für das Abbrechen der Behandlung mit Ipilimumab erfüllt waren, aber nicht für Nivolumab, durften die Patient:innen die Behandlung mit Nivolumab fortsetzen, während Ipilimumab abgesetzt wurde.</li> </ul> <p>Sorafenib</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erste Dosisreduktion auf 400 mg einmal täglich und weitere Dosisreduktionen gemäß der lokal gültigen Fachinformation waren erlaubt.</li> <li>Dosierung durfte unterbrochen oder abgesetzt werden.</li> </ul> <p>Lenvatinib</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erste Dosisreduktion auf 4 mg bei einem Körpergewicht von &lt; 60 kg bzw. 8 mg bei einem Körpergewicht von ≥ 60 kg und weitere Dosisreduktionen gemäß der lokal gültigen Fachinformation waren erlaubt.</li> <li>Dosierung durfte unterbrochen oder abgesetzt werden.</li> </ul> |
| HCC: Hepatozelluläres Karzinom |  |  |  |

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

| CA209-9DW   | Nivolumab +<br>Ipilimumab<br>(N = 335) | Sorafenib/<br>Lenvatinib<br>(N = 333) | Gesamt<br>(N = 668) |
|---|--|---------------------------------------|---------------------|
| <b>Demografische Charakteristika zu Baseline</b>                          |  |                                       |                     |
| Alter (Jahre)   |  |                                       |                     |
| Mittelwert (SD)   | 64,5 (9,95)                            | 65,3 (10,51)                          | 64,9 (10,24)        |
| Median  | 65,0                                   | 66,0                                  | 66,0                |
| Min; Max  | 20; 86                                 | 20; 89                                | 20; 89              |
| Alterskategorien (n (%))  |  |                                       |                     |
| < 65 Jahre  | 162 (48,4)                             | 149 (44,7)                            | 311 (46,6)          |
| ≥ 65 und < 75 Jahre   | 126 (37,6)                             | 123 (36,9)                            | 249 (37,3)          |
| ≥ 75 Jahre  | 47 (14,0)                              | 61 (18,3)                             | 108 (16,2)          |
| Geschlecht (n (%))  |  |                                       |                     |
| Männlich  | 271 (80,9)                             | 277 (83,2)                            | 548 (82,0)          |
| Weiblich  | 64 (19,1)                              | 56 (16,8)                             | 120 (18,0)          |
| Geografische Region (n (%))   |  |                                       |                     |
| Nordamerika   | 15 (4,5)                               | 5 (1,5)                               | 20 (3,0)            |
| Europa  | 129 (38,5)                             | 140 (42,0)                            | 269 (40,3)          |
| Asien   | 133 (39,7)                             | 147 (44,1)                            | 280 (41,9)          |
| Rest der Welt   | 58 (17,3)                              | 41 (12,3)                             | 99 (14,8)           |
| ECOG-PS (n (%))   |  |                                       |                     |
| 0   | 233 (69,9)                             | 243 (73,0)                            | 476 (71,3)          |
| 1   | 102 (30,4)                             | 89 (26,7)                             | 191 (28,6)          |
| Nicht berichtet   | 0                                      | 1 (0,3)                               | 1 (0,1)             |
| <b>Krankheitscharakteristika zu Baseline</b>                              |  |                                       |                     |
| Zeit von der initialen Diagnose des HCC<br>bis zur Randomisierung (n (%)) |  |                                       |                     |
| < 1 Jahr  | 195 (58,2)                             | 174 (52,3)                            | 369 (55,2)          |
| 1 – < 2 Jahre   | 48 (14,3)                              | 51 (15,3)                             | 99 (14,8)           |
| 2 – < 3 Jahre   | 26 (7,8)                               | 30 (9,0)                              | 56 (8,4)            |
| 3 – < 4 Jahre   | 13 (3,9)                               | 14 (4,2)                              | 27 (4,0)            |
| 4 – < 5 Jahre   | 16 (4,8)                               | 17 (5,1)                              | 33 (4,9)            |
| ≥ 5 Jahre   | 37 (11,0)                              | 47 (14,1)                             | 84 (12,6)           |
| Ätiologie gemäß IRT <sup>a, b</sup> (n (%))                               |  |                                       |                     |
| HBV   | 99 (29,6)                              | 98 (29,4)                             | 197 (29,5)          |
| HCV   | 27 (8,1)                               | 27 (8,1)                              | 54 (8,1)            |
| Nicht infiziert   | 209 (62,4)                             | 208 (62,5)                            | 417 (62,4)          |
| MVI gemäß CRF (n (%))   |  |                                       |                     |
| Vorhanden   | 77 (23,0)                              | 92 (27,6)                             | 169 (25,3)          |
| Nicht vorhanden   | 258 (77,0)                             | 241 (72,4)                            | 499 (74,7)          |
| EHS gemäß CRF (n (%))   |  |                                       |                     |
| Vorhanden   | 188 (56,1)                             | 172 (51,7)                            | 360 (53,9)          |
| Nicht vorhanden   | 147 (43,9)                             | 161 (48,3)                            | 308 (46,1)          |

| CA209-9DW   | Nivolumab +<br>Ipilimumab<br>(N = 335) | Sorafenib/<br>Lenvatinib<br>(N = 333) | Gesamt<br>(N = 668) |
|---|--|---------------------------------------|---------------------|
| MVI und/oder EHS gemäß IRT <sup>b</sup> (n (%))   |  |                                       |                     |
| Vorhanden   | 205 (61,2)                             | 204 (61,3)                            | 409 (61,2)          |
| Nicht vorhanden   | 130 (38,8)                             | 129 (38,7)                            | 259 (38,8)          |
| AFP gemäß IRT <sup>b</sup> (n (%))  |  |                                       |                     |
| < 400 ng/ml   | 225 (67,2)                             | 222 (66,7)                            | 447 (66,9)          |
| ≥ 400 ng/ml   | 110 (32,8)                             | 111 (33,3)                            | 221 (33,1)          |
| Child-Pugh-Score (n (%))  |  |                                       |                     |
| 5   | 254 (75,8)                             | 263 (79,0)                            | 517 (77,4)          |
| 6   | 72 (21,5)                              | 58 (17,4)                             | 130 (19,5)          |
| 7   | 8 (2,4)                                | 11 (3,3)                              | 19 (2,8)            |
| 8   | 1 (0,3)                                | 0                                     | 1 (0,1)             |
| Nicht berichtet   | 0                                      | 1 (0,3)                               | 1 (0,1)             |
| BCLC-Stadium (n (%))  |  |                                       |                     |
| 0   | 3 (0,9)                                | 3 (0,9)                               | 6 (0,9)             |
| A   | 25 (7,5)                               | 18 (5,4)                              | 43 (6,4)            |
| B   | 61 (18,2)                              | 67 (20,1)                             | 128 (19,2)          |
| C   | 246 (73,4)                             | 242 (72,7)                            | 488 (73,1)          |
| D   | 0                                      | 0                                     | 0                   |
| Nicht bekannt   | 0                                      | 3 (0,9)                               | 3 (0,4)             |
| <p>a: Die HBV-Kategorie umfasst Patient:innen mit HBsAg positiver und/oder nachweisbarer HBV-DNS zum Zeitpunkt der Randomisierung. Die HCV-Kategorie umfasst Patient:innen mit nachweisbarer HCV-RNS zum Zeitpunkt der Randomisierung. Patient:innen mit zurückliegender/überstandener HBV- bzw. HCV-Infektion wurden als nicht infiziert gewertet. Neben dem über die Variable Ätiologie gemäß IRT zum Zeitpunkt der Randomisierung aktuellen Infektionsstatus wurde auch erfasst, bei welchen Patient:innen jemals eine HBV- und/oder HCV-Infektion vorlag (siehe Anhang 4-G).</p> <p>b: Dargestellt sind die Stratifizierungsfaktoren gemäß IRT. In die IRT wurden die Variablen Ätiologie und AFP gemäß Zentrallabor und die Variable MVI und/oder EHS gemäß CRF eingetragen.</p> <p>AFP: Alpha-Fetoprotein; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CRF: Case Report Form; DNS: Desoxyribonukleinsäure; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EHS: Extrahepatische Manifestation; HBsAg: Hepatitis B Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis-C-Virus; IRT: Interactive Response Technology; MVI: Vaskuläre Invasion; RNS: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung</p> |  |                                       |                     |

Tabelle 4-13: Behandlungs- und Studienstatus der Patient:innen der Studie CA209-9DW

| CA209-9DW                             | Nivolumab +<br>Ipilimumab<br>(N = 335) | Sorafenib/<br>Lenvatinib<br>(N = 333) | Gesamt<br>(N = 668) |
|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------|
| Randomisiert                          | 335                                    | 333                                   | 668                 |
| Behandelt (n (%))                     | 332 (99,1)                             | 325 (97,6)                            | 657 (98,4)          |
| Sorafenib                             | -                                      | 50 (15,0)                             | 50 (15,0)           |
| Lenvatinib                            | -                                      | 275 (82,6)                            | 275 (82,6)          |
| Nicht behandelt (n (%))               | 3 (0,9)                                | 8 (2,4)                               | 11 (1,6)            |
| Gründe, nicht behandelt zu werden     |  |                                       |                     |
| Krankheitsprogression                 | 1 (0,3)                                | 0                                     | 1 (0,1)             |
| Rücknahme der Einwilligung            | 1 (0,3)                                | 6 (1,8)                               | 7 (1,0)             |
| Studienkriterien nicht länger erfüllt | 1 (0,3)                                | 2 (0,6)                               | 3 (0,4)             |

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

| CA209-9DW  | Nivolumab +<br>Ipilimumab<br>(N = 335) | Sorafenib/<br>Lenvatinib<br>(N = 333) | Gesamt<br>(N = 668)   |
|--|--|---------------------------------------|-----------------------|
| Behandlungsstatus (n (%))  |  |                                       |                       |
| Behandlung laufend   | 0                                      | 15 (4,6) <sup>a</sup>                 | 15 (2,3) <sup>a</sup> |
| Behandlung beendet   | 332 (100)                              | 310 (95,4)                            | 642 (97,7)            |
| Gründe für die Beendigung der Behandlung (n (%))   |  |                                       |                       |
| Krankheitsprogression  | 133 (40,1)                             | 224 (68,9)                            | 357 (54,3)            |
| Toxizität  | 74 (22,3)                              | 36 (11,1)                             | 110 (16,7)            |
| Patientenwunsch  | 6 (1,8)                                | 9 (2,8)                               | 15 (2,3)              |
| Tod  | 2 (0,6)                                | 1 (0,3)                               | 3 (0,5)               |
| UE ohne Zusammenhang mit der<br>Studienmedikation  | 33 (9,9)                               | 22 (6,8)                              | 55 (8,4)              |
| Rücknahme der Einwilligung   | 7 (2,1)                                | 6 (1,8)                               | 13 (2,0)              |
| Lost to Follow-up  | 1 (0,3)                                | 0                                     | 1 (0,2)               |
| Maximaler klinischer Nutzen erreicht   | 2 (0,6)                                | 2 (0,6)                               | 4 (0,6)               |
| Schlechte/keine Compliance   | 0                                      | 1 (0,3)                               | 1 (0,2)               |
| Administrative Gründe <sup>b</sup>   | 9 (2,7)                                | 2 (0,6)                               | 11 (1,7)              |
| Sonstige Gründe  | 65 (19,6) <sup>c</sup>                 | 7 (2,2) <sup>d</sup>                  | 72 (11,0)             |
| Studienstatus (n (%))  |  |                                       |                       |
| Studie fortsetzend   | 261 (78,6)                             | 273 (84,0)                            | 534 (81,3)            |
| Studie abgebrochen <sup>e</sup>  | 71 (21,4)                              | 52 (16,0)                             | 123 (18,7)            |
| Gründe für den Studienabbruch (n (%)) <sup>e</sup>   |  |                                       |                       |
| Tod  | 50 (15,1)                              | 26 (8,0)                              | 76 (11,6)             |
| Lost to Follow-up  | 1 (0,3)                                | 0                                     | 1 (0,2)               |
| Rücknahme der Einwilligung   | 12 (3,6)                               | 20 (6,2)                              | 32 (4,9)              |
| Sonstige Gründe  | 8 (2,4) <sup>f</sup>                   | 6 (1,8) <sup>g</sup>                  | 14 (2,1)              |
| a: Beinhaltet 2 Patient:innen aus Russland, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht mehr behandelt wurden, aber als „unter Behandlung“ berichtet wurden und 1 Patient/Patientin, der/die aufgrund des Ausschlusses von Studienzentren in Russland aufgrund der politischen Krise zwischen der Ukraine und Russland als „Behandlung beendet“ gemeldet wurden. |  |                                       |                       |
| b: Schließung von Studienzentren durch den Sponsor in Russland aufgrund der logistischen Herausforderungen durch die politische Krise zwischen der Ukraine und Russland.   |  |                                       |                       |
| c: Beinhaltet die folgenden Gründe: maximale Behandlungsdauer von 2 Jahren erreicht (n = 54), Entscheidung des/der Prüfarztes/Prüfärztin (n = 5), Verzögerung der Einnahme um > 8 Wochen (n = 2), Entscheidung des/der Patienten/Patientin (n = 2) und Studienabbruch bei Patient:innen aus Russland (n = 2).  |  |                                       |                       |
| d: Beinhaltet die folgenden Gründe: Entscheidung des/der Prüfarztes/Prüfärztin (n = 5), Entscheidung des/der Patienten/Patientin (n = 2)   |  |                                       |                       |
| e: Status nach dem Ende der Behandlungsphase   |  |                                       |                       |
| f: Beinhaltet die folgenden Gründe: Ausschluss russischer Studienzentren (n = 7), Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes (n = 1)  |  |                                       |                       |
| g: Beinhaltet die folgenden Gründe: Ausschluss russischer Studienzentren (n = 4), Entscheidung des/der Patienten/Patientin (n = 2)   |  |                                       |                       |
| UE: Unerwünschtes Ereignis   |  |                                       |                       |

Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungsdauer je Endpunkt der Studie CA209-9DW

| CA209-9DW                        | Nivolumab + Ipilimumab | Sorafenib oder Lenvatinib |
|----------------------------------|------------------------|---------------------------|
| <b>Behandlungsdauer (Monate)</b> |                        |                           |
| N                                | 332 <sup>a</sup>       | 325 <sup>a</sup>          |
| Mittelwert                       | 8,73                   | 9,30                      |
| Median                           | 4,68                   | 6,93                      |
| Min; Max                         | < 0,1; 24,4            | < 0,1; 45,8               |

| CA209-9DW   | Nivolumab + Ipilimumab | Sorafenib oder Lenvatinib |
|---|------------------------|---------------------------|
| <b>Beobachtungsdauer (Monate)</b>   |                        |                           |
| Gesamtüberleben <sup>b</sup>  |                        |                           |
| n   | 335                    | 333                       |
| Mittelwert (SD)   | 20,47 (13,261)         | 19,19 (11,927)            |
| Median  | 19,61                  | 17,81                     |
| Min; Max  | 0,0; 47,8              | 0,0; 48,4                 |
| Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS <sup>c</sup>   |                        |                           |
| n   | 330                    | 324                       |
| Mittelwert (SD)   | 15,75 (12,503)         | 13,58 (10,831)            |
| Median  | 13,13                  | 10,35                     |
| Min; Max  | 0,0; 47,8              | 0,0; 45,3                 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep <sup>c</sup>  |                        |                           |
| n   | 330                    | 324                       |
| Mittelwert (SD)   | 15,65 (12,492)         | 13,49 (10,774)            |
| Median  | 12,88                  | 10,35                     |
| Min; Max  | 0,0; 47,8              | 0,0; 45,3                 |
| Unerwünschte Ereignisse <sup>d</sup>  |                        |                           |
| n   | 332                    | 324                       |
| Mittelwert (SD)   | 11,45 (9,067)          | 11,89 (8,749)             |
| Median  | 7,72                   | 9,15                      |
| Min; Max  | 0,6; 27,7              | 0,1; 49,1                 |
| <p>a: Anzahl der Patient:innen, die randomisiert und behandelt wurden</p> <p>b: Zeit zwischen Randomisierung und Tod oder letztem Kontakt, je nachdem, was früher eintritt</p> <p>c: Zeit zwischen Randomisierung und letzter Erhebung</p> <p>d: Zeit zwischen erster Gabe der Studienmedikation und Studienabbruch, Tod oder 100 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation, je nachdem, was früher eintritt</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Group 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy;<br/> Hep: Hepatobiliary; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis;<br/> VAS: Visuelle Analogskala</p> |                        |                           |

*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 CA209-9DW

### *Studiendesign*

Bei der Studie CA209-9DW handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Primäres Ziel der Studie ist der Vergleich des OS unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Sorafenib oder Lenvatinib bei erwachsenen Patient:innen ( $\geq 18$  Jahre) mit einer histologisch gesicherten Diagnose eines HCC (jeglicher Ätiologie), die für eine kurative chirurgische und/oder lokoregionäre Therapie nicht geeignet waren oder deren Erkrankung nach chirurgischer und/oder lokoregionärer Therapie fortgeschritten war. Die Patient:innen durften zuvor keine Systemtherapie gegen HCC erhalten haben und mussten einen ECOG-PS von 0 oder 1 sowie einen Child-Pugh-Score von 5 oder 6 aufweisen.

Primärer Endpunkt der Studie CA209-9DW ist das OS. Sekundäre Endpunkte sind PFS, Tumoransprechen, FACT-Hep, EQ-5D VAS und UE.

Die Studie wird an 163 Studienzentren in 25 Ländern durchgeführt. Nach dem Screening wurden die Patient:innen im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Nivolumab + Ipilimumab) im Interventionsarm oder auf eine Behandlung mit Sorafenib oder Lenvatinib (Sorafenib/Lenvatinib) im Kontrollarm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ätiologie (HBV vs. HCV vs. nicht infiziert), MVI und/oder EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden) und AFP zu Baseline ( $< 400$  ng/ml vs.  $\geq 400$  ng/ml).

Die Patient:innen im Interventionsarm erhalten für bis zu 4 Zyklen (12 Wochen) alle 3 Wochen (d. h. jeweils an Tag 1 jedes Zyklus) 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab in Kombination mit 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab als 30-minütige intravenöse Infusion. Anschließend erhalten die Patient:innen 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen.

Die Patient:innen im Kontrollarm erhalten entweder zweimal täglich 400 mg Sorafenib oder einmal täglich 8 mg Lenvatinib bei einem Körpergewicht von  $< 60$  kg bzw. 12 mg bei einem Körpergewicht von  $\geq 60$  kg. Beide Substanzen zeigen einen ähnlichen Vorteil im OS, unterscheiden sich aber in anderen Wirksamkeitsendpunkten und in der Verträglichkeit, u. a. in Abhängigkeit von der Ätiologie [33]. Um diesem Umstand und möglichen Unterschieden in den regionalen Behandlungsempfehlungen Rechnung zu tragen, oblag es den Prüfärzt:innen, nach der Randomisierung zu entscheiden, welche der beiden Substanzen die Patient:innen im Kontrollarm erhalten sollten.

In beiden Studienarmen kann die Behandlung bis zur Progression, Rücknahme der Einwilligung oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. Die Behandlung im Interventionsarm ist zudem auf eine maximale Behandlungsdauer von 2 Jahren beschränkt. Eine Behandlung über den Progress hinaus ist in beiden Studienarmen möglich, sofern der/die Patient/Patientin nach Ermessen des/der Prüfärztes/Prüfärztin weiterhin einen klinischen Nutzen hat und die Behandlung tolerierten.

### ***Datenschnitt***

Der Zeitpunkt der a priori geplanten Analyse hing von einer vorab definierten Anzahl an Ereignissen ab. Die primäre Analyse des OS war geplant, nachdem mindestens 416 Todesfälle eingetreten waren. Der Datenschnitt erfolgte am 31.01.2024 (mit Datenbankschluss am 28.02.2024) nachdem 422 Todesfälle eingetreten waren. Ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC) bestätigte am 15.03.2024 die Überlegenheit von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib hinsichtlich des OS. Dementsprechend wird diese Analyse als finale Analyse betrachtet.

### ***Studienpopulation***

Es wurden insgesamt 668 Patient:innen in die Studie randomisiert; 335 Patient:innen wurden auf eine Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab und 333 Patient:innen auf eine Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib randomisiert. Mit Nivolumab + Ipilimumab wurden 332 Patient:innen behandelt. Im Kontrollarm wurden 325 Patient:innen behandelt, wobei 50 Patient:innen eine Behandlung mit Sorafenib und 275 Patient:innen eine Behandlung mit Lenvatinib erhielten.

Die demografischen Charakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Zum Studienbeginn waren die Patient:innen im Mittel 64,9 Jahre (Nivolumab + Ipilimumab: 64,5 Jahre, Sorafenib/Lenvatinib: 65,3 Jahre) alt. Es wurden überwiegend männliche Patienten (Nivolumab + Ipilimumab: 80,9 %, Sorafenib/Lenvatinib: 83,2 %) in die Studie eingeschlossen. Es wurden 40,3 % der Patient:innen in Europa (Nivolumab + Ipilimumab: 38,5 %, Sorafenib/Lenvatinib: 42,0 %) und 41,9 % in Asien (Nivolumab + Ipilimumab: 39,7 %, Sorafenib/Lenvatinib: 44,1 %) behandelt. Die übrigen Patient:innen wurden in Nordamerika oder dem Rest der Welt behandelt. Einen ECOG-PS von 0 wiesen 71,3 % der Patient:innen auf (Nivolumab + Ipilimumab: 69,9 %, Sorafenib/Lenvatinib: 73,0 %). Bei den restlichen Patient:innen lag ein ECOG-PS von 1 vor.

Auch die krankheitsspezifischen Charakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Bei 55,2 % der Patient:innen lag der Zeitpunkt der initialen Diagnose des HCC weniger als 1 Jahr zurück (Nivolumab + Ipilimumab: 58,2 %, Sorafenib/Lenvatinib: 52,3 %). Bei 29,5 % der Patient:innen lag zum Zeitpunkt der Randomisierung eine nachweisbare HBV-Infektion (Nivolumab + Ipilimumab: 29,6 %, Sorafenib/Lenvatinib: 29,4 %) und bei je 8,1 % eine nachweisbare HCV-Infektion vor. Die restlichen Patient:innen hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung entweder eine zurückliegende/überstandene HBV- bzw. HCV-Infektion oder waren nicht nachweisbar infiziert. Eine MVI und/oder EHS war bei 61,2 % der Patient:innen vorhanden (Nivolumab + Ipilimumab: 61,2 %, Sorafenib/Lenvatinib: 61,3 %). Bei 33,1 % der Patient:innen betrug das AFP zu Baseline  $\geq 400$  ng/ml (Nivolumab + Ipilimumab: 32,8 %, Sorafenib/Lenvatinib: 33,3 %) und bei 66,9 % der Patient:innen  $< 400$  ng/ml (Nivolumab + Ipilimumab: 67,2 %, Sorafenib/Lenvatinib: 66,7 %). Die Mehrheit der Patient:innen war im BCLC-Stadium C (Nivolumab + Ipilimumab: 73,4 %, Sorafenib/Lenvatinib: 72,7 %) und hatte einen Child-Pugh-Score von 5 (Nivolumab + Ipilimumab: 75,8 %, Sorafenib/Lenvatinib: 79,0 %).

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse hatten nahezu alle Patient:innen die Behandlung beendet (Nivolumab + Ipilimumab: 100 %, Sorafenib/Lenvatinib: 95,4 %). Als häufigster Grund für die Beendigung der Behandlung wurde eine Krankheitsprogression angegeben. Der Anteil der Patient:innen mit einer Progression war im Kontrollarm mit 68,9 % deutlich höher als im Interventionsarm, in dem 40,1 % der Patient:innen die Behandlung aufgrund einer Progression beendeten.

### ***Behandlungs- und Beobachtungsdauer***

Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm (Nivolumab + Ipilimumab) beträgt 4,68 Monate. Im Kontrollarm (Sorafenib/Lenvatinib) wurden die Patient:innen im Median 6,93 Monate behandelt. Für alle Endpunkte unterscheidet sich die mediane Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-14).

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Bei der Studie CA209-9DW handelt es sich um eine multizentrische Studie der Phase III. Rund 40 % der Patient:innen wurden in Studienzentren in Europa, darunter auch Zentren in Deutschland, behandelt. Die Studienpopulation ist mit einem medianen Alter von 66 Jahren geringfügig jünger als die Patientenpopulation in Deutschland, die Geschlechterverteilung mit einem höheren Männeranteil entspricht jedoch der deutschen Versorgungsrealität [21]. Auch die krankheitsspezifischen Charakteristika sind mit der zu erwartenden Zielpopulation in Deutschland vergleichbar [9]. So wies die Mehrheit der Patient:innen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein BCLC-Stadium C auf. Zum Zeitpunkt des Studienstarts im Jahr 2019 entsprach die Auswahl der Komparatoren (Sorafenib/Lenvatinib) den Leitlinienempfehlungen und bildete den Versorgungsstandard in Deutschland ab. Auch heute stellen die TKI Sorafenib und Lenvatinib für Patient:innen im vorliegenden AWG, für die eine Kombinationstherapie nicht in Betracht kommt, eine relevante, geeignete und auch empfohlene Therapieoption dar. In der Gesamtschau wird die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen.

#### **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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|           |   |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| CA209-9DW | ja  | ja                              | nein        | nein                 | ja                                    | ja                      | niedrig                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Randomisierung der Patient:innen in die Studie CA209-9DW wurde zentral unter Verwendung einer IRT durchgeführt, sodass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war. Weder die Patient:innen noch die Prüfarzt:innen waren gegenüber der Behandlung verblindet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Trotz fehlender Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für die Studie CA209-9DW als niedrig eingestuft. Der Einfluss der fehlenden Verblindung wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

#### 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 4-16: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Gesamtüberleben | Progressionsfreies Überleben | Tumoransprechen | Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS | Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep | Unerwünschte Ereignisse |
|-----------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------------|---|-------------------------|
| CA209-9DW | ja              | ja                           | ja              | ja                                 | ja  | ja                      |

EQ-5D: European Quality of Life Group 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; Hep: Hepatobiliary; VAS: Visuelle Analogskala

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). 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  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts OS

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
| CA209-9DW   | <p>Das OS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache. Die Auswertung des OS erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Patient:innen, die randomisiert wurden, aber ohne Follow-up waren, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Überlebenszeit mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen wurde ein zweiseitiger unstratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt.</p> <p><u>Zusatzanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überlebensraten nach 24 und 36 Monaten berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• Deskriptive Darstellung der Folgetherapien<sup>a</sup></li> </ul> <p>Für die Auswertungen wurde die Randomized-Subjects-Population verwendet.<br/>Die Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt der finalen Analyse vom 31.01.2024.</p> |
| <p>a: Die Auswertung ist in Anhang 4-G dargestellt.<br/>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben</p> |   |

*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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in der Studie CA209-9DW

| Studie                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| CA209-9DW               | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention to treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

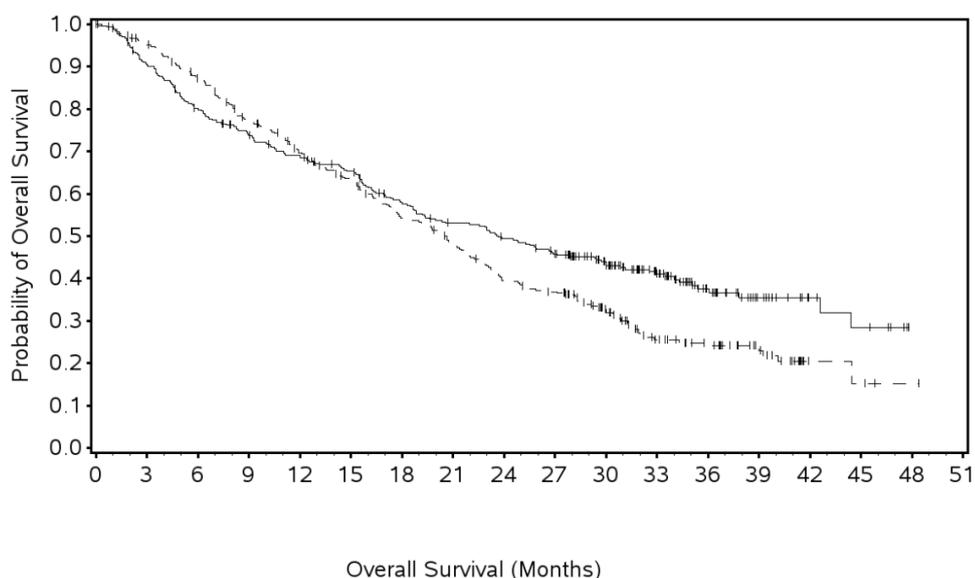
Bei dem Endpunkt OS handelt es sich um einen Endpunkt, der eindeutig zu bestimmen ist und objektiv erhoben wird, sodass eine Verzerrung trotz des offenen Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. In der Auswertung wurden alle Patient:innen berücksichtigt, die randomisiert wurden. Demzufolge ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus der Studie CA209-9DW (Haupt- und Sensitivitätsanalyse)

| CA209-9DW   | Nivolumab + Ipilimumab<br>(N = 335) |  |  | Sorafenib/Lenvatinib<br>(N = 333) |  |  | Nivolumab + Ipilimumab vs.<br>Sorafenib/Lenvatinib |        |
|---|-------------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|--|--|--------|
|   | N                                   | Patient:innen mit<br>Ereignis<br>n (%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | N                                 | Patient:innen mit<br>Ereignis<br>n (%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR<br>[95 %-KI]                                    | p-Wert |
| <b>Gesamtüberleben</b>  |                                     |  |  |                                   |  |  |  |        |
| OS  | 335                                 | 194<br>(57,9)                          | 23,66<br>[18,83; 29,44]                      | 333                               | 228<br>(68,5)                          | 20,63<br>[17,48; 22,54]                      | Hauptanalyse <sup>b</sup>                          |        |
|   |                                     |  |  |                                   |  |  | 0,79<br>[0,65; 0,96]                               | 0,0180 |
|   |                                     |  |  |                                   |  |  | Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup>                  |        |
|   |                                     |  |  |                                   |  |  | 0,79<br>[0,65; 0,96]                               | 0,0159 |
| Randomized-Subjects-Population; finale Analyse zum Datenschnitt vom 31.01.2024<br>a: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley<br>b: HR mit 95 %-KI berechnet mittels Cox-Regressionsmodell und p-Wert des Log-Rank-Tests, jeweils stratifiziert nach Ätiologie (viral bedingtes HCC vs. nicht viral bedingtes HCC), MVI und/oder EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden) und AFP zu Baseline (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml)<br>c: HR mit 95 %-KI berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell und p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests<br>AFP: Alpha-Fetoprotein; EHS: Extrahepatische Manifestation; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MVI: Vaskuläre Invasion;<br>OS: Gesamtüberleben |                                     |  |  |                                   |  |  |  |        |



Number of Subjects at Risk

|              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |   |   |   |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|
| Nivo + Ipi   | 335 | 300 | 264 | 239 | 220 | 206 | 179 | 162 | 150 | 137 | 104 | 71 | 42 | 24 | 11 | 8 | 0 | 0 |
| Sora / Lenva | 333 | 310 | 280 | 245 | 216 | 194 | 164 | 144 | 116 | 106 | 76  | 44 | 34 | 20 | 4  | 3 | 1 | 0 |

—+— Nivo + Ipi (events: 194/335), median and 95% CI: 23.66 (18.83, 29.44)  
 - + - Sora / Lenva (events: 228/333), median and 95% CI: 20.63 (17.48, 22.54)  
 Nivo + Ipi vs Sora / Lenva - hazard ratio (95% CI): 0.79 (0.65, 0.96), p-value: 0.0180

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven zum OS aus der Studie CA209-9DW

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus der Studie CA209-9DW (Zusatzanalyse: Überlebensraten)

| Erhebungszeitpunkt | Nivolumab + Ipilimumab<br>(N = 335) | Sorafenib/Lenvatinib<br>(N = 333) |
|--------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
|                    | Überlebensrate (%)<br>[95 %-KI]     | Überlebensrate (%)<br>[95 %-KI]   |
| 24 Monate          | 49,4<br>[43,8; 54,8]                | 39,2<br>[33,7; 44,7]              |
| 36 Monate          | 37,5<br>[31,6; 43,4]                | 24,1<br>[19,0; 29,6]              |

Randomized-Subjects-Population; finale Analyse zum Datenschnitt vom 31.01.2024  
 KI: Konfidenzintervall

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse waren 57,9 % der Patient:innen des Interventionsarms und 68,5 % der Patient:innen des Kontrollarms verstorben. Die mediane Überlebenszeit beträgt 23,66 Monate im Interventionsarm und 20,63 Monate im Kontrollarm. Für den Endpunkt OS liegt damit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab vor (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,65; 0,96]; p = 0,0180). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis.

Die Überlebensrate nach 24 Monaten beträgt im Interventionsarm 49,4 % und im Kontrollarm 39,2 %. Nach 36 Monaten beträgt die Überlebensrate im Interventionsarm 37,5 % und im Kontrollarm 24,1 %.

*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.*

### Meta-Analyse

Nicht zutreffend.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-9DW auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität

##### 4.3.1.3.1.2.1 Supportiver Endpunkt: progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts PFS

| Studie    | Operationalisierung  |
|-----------|--|
| CA209-9DW | <p>Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dokumentierter Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die Feststellung einer Progression erfolgt mittels bildgebender Verfahren durch einen BICR gemäß der RECIST Version 1.1. Die bildgebenden Untersuchungen (kontrastverstärkte CT des Brustkorbs, dreiphasige CT/MRT der Leber, CT/MRT des Abdomens, des Beckens und aller anderen bekannten bzw. vermuteten Krankheitsherde) wurden während der gesamten Behandlungsdauer und darüber hinaus bis zum Vorliegen einer durch einen BICR bestätigten Progression zu regelmäßigen Zeitpunkten durchgeführt. Die Untersuchungen fanden 9 Wochen (+/- 1 Woche) nach der Randomisierung, zu Woche 16 (+/- 1 Woche) und anschließend alle 8 Wochen bis zu 48 Wochen statt. Im Anschluss daran wurden die Untersuchungen alle 12 Wochen bis zur bestätigten Krankheitsprogression, zum Behandlungsabbruch oder zur Initiierung einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, durchgeführt.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Die Auswertung des PFS erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen, die ohne Angabe einer Krankheitsprogression verstarben, wurden als Patient:innen mit Krankheitsprogression zum Zeitpunkt des Todes betrachtet. Patient:innen, die nicht verstarben oder progredient waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren</p> |

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
|   | <p>Tumoruntersuchung zensiert. Patient:innen ohne Tumoruntersuchung, die nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Ereigniszeit mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p><u>Zusatzanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS-Raten nach 18 und 24 Monaten berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</li> </ul> <p>Für die Auswertungen wurde die Randomized-Subjects-Population verwendet.</p> <p>Die Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt der finalen Analyse vom 31.01.2024.</p> |
| <p>BICR: Blinded Independent Central Review; CT: Computertomografie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p> |  |

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in der Studie CA209-9DW

| Studie                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| CA209-9DW               | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention to treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen Endpunkt, der anhand objektiver Parameter erhoben und durch einen BICR bewertet wurde, sodass eine Verzerrung trotz des offenen Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. In der Auswertung wurden alle Patient:innen berücksichtigt, die randomisiert wurden. Demzufolge ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus der Studie CA209-9DW (Hauptanalyse)

| CA209-9DW   | Nivolumab + Ipilimumab<br>(N = 335) |  |  | Sorafenib/Lenvatinib<br>(N = 333) |  |  | Nivolumab + Ipilimumab vs.<br>Sorafenib/Lenvatinib |
|---|-------------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|--|--|
|   | N                                   | Patient:innen mit<br>Ereignis<br>n (%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | N                                 | Patient:innen mit<br>Ereignis<br>n (%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup>                       |
| <b>Progressionsfreies Überleben</b>   |                                     |  |  |                                   |  |  |  |
| PFS   | 335                                 | 247<br>(73,7)                          | 8,97<br>[6,67; 10,51]                        | 333                               | 272<br>(81,7)                          | 9,33<br>[8,31; 11,14]                        | 0,82<br>[0,69; 0,98]                               |
| Randomized-Subjects-Population; finale Analyse zum Datenschnitt vom 31.01.2024<br>a: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley<br>b: HR mit 95 %-KI berechnet mittels Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Ätiologie (viral bedingtes HCC vs. nicht viral bedingtes HCC), MVI und/oder EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden) und AFP zu Baseline (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml)<br>AFP: Alpha-Fetoprotein; EHS: Extrahepatische Manifestation; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MVI: Vaskuläre Invasion;<br>PFS: Progressionsfreies Überleben |                                     |  |  |                                   |  |  |  |

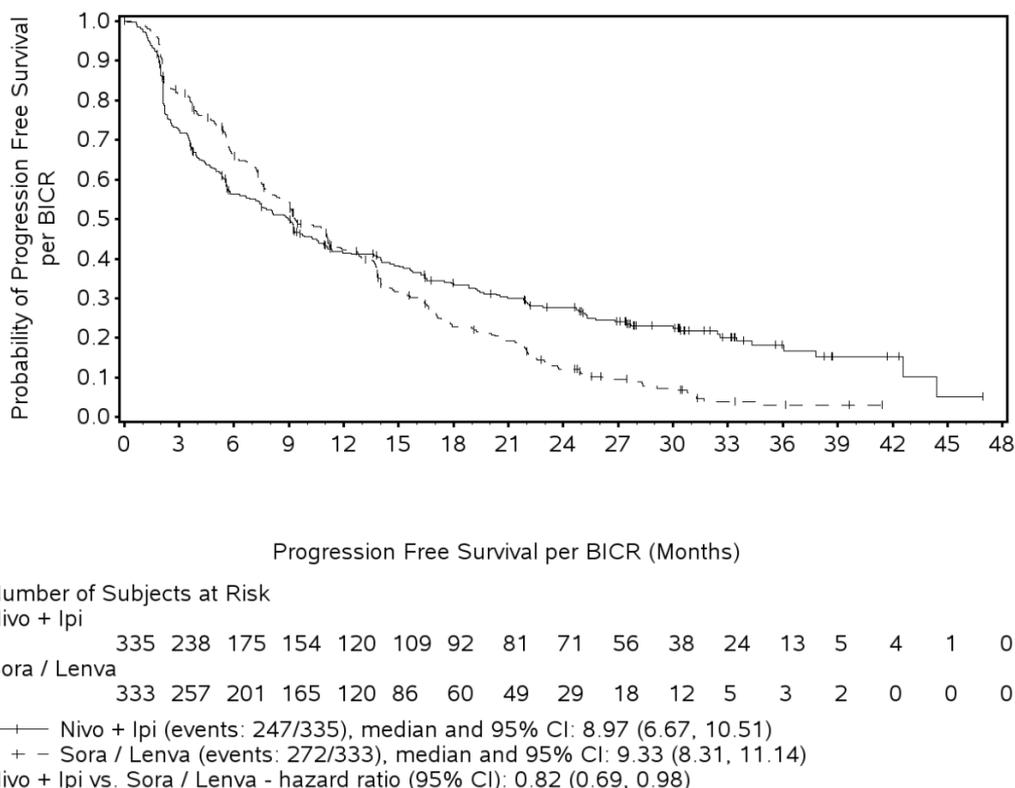


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve zum PFS aus der Studie CA209-9DW

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus der Studie CA209-9DW (Zusatzanalyse: PFS-Raten)

| Erhebungszeitpunkt | Nivolumab + Ipilimumab<br>(N = 335) | Sorafenib/Lenvatinib<br>(N = 333) |
|--------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
|                    | PFS-Rate (%)<br>[95 %-KI]           | PFS-Rate (%)<br>[95 %-KI]         |
| 18 Monate          | 33,7<br>[28,5; 39,0]                | 22,8<br>[18,0; 27,8]              |
| 24 Monate          | 27,8<br>[22,8; 33,0]                | 12,0<br>[8,4; 16,3]               |

Randomized-Subjects-Population; finale Analyse zum Datenschnitt vom 31.01.2024  
 KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse waren 73,7 % der Patient:innen im Interventionsarm und 81,7 % der Patient:innen im Kontrollarm progredient oder verstorben. Die mediane Zeit bis zur Progression oder zum Tod beträgt im Interventionsarm 8,97 Monate und im Kontrollarm 9,33 Monate. Für den Endpunkt PFS liegt damit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab vor (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,69; 0,98]).

Die PFS-Rate nach 18 Monaten beträgt im Interventionsarm 33,7 % und im Kontrollarm 22,8 %. Nach 24 Monaten beträgt die PFS-Rate im Interventionsarm 27,8 % und im Kontrollarm 12,0 %.

*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.*

### Meta-Analyse

Nicht zutreffend.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-9DW auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.2.2 Supportiver Endpunkt: Tumoransprechen

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Tumoransprechen

| Studie    | Operationalisierung   |
|-----------|---|
| CA209-9DW | <p>Das Tumoransprechen wird anhand der ORR, definiert als Anteil der randomisierten Patient:innen, deren BOR entweder ein CR oder ein PR ist, bewertet.</p> <p>Die Bewertung des Tumoransprechens erfolgte mittels bildgebender Verfahren durch einen BICR gemäß RECIST Version 1.1. Die bildgebenden Untersuchungen (kontrastverstärkte CT des Brustkorbs, dreiphasige CT/MRT der Leber, CT/MRT des Abdomens, des Beckens und aller anderen bekannten bzw. vermuteten Krankheitsherde) wurden während der gesamten Behandlungsdauer und darüber hinaus bis zum Vorliegen einer durch einen BICR bestätigten Progression zu regelmäßigen Zeitpunkten durchgeführt. Die Untersuchungen fanden 9 Wochen (+/- 1 Woche) nach der Randomisierung, zu Woche 16 (+/- 1 Woche) und anschließend alle 8 Wochen bis zu 48 Wochen statt. Im Anschluss daran wurden die Untersuchungen alle 12 Wochen bis zur bestätigten Krankheitsprogression, zum Behandlungsabbruch oder zur Initiierung einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, durchgeführt.</p> <p>Das der Bewertung der ORR zugrunde liegende BOR ist definiert als das beste Ansprechen zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten objektiv dokumentierten Progression oder dem Zeitpunkt des Beginns einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt. Bei Patient:innen ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Beginn einer Folgetherapie wurden alle verfügbaren Angaben zum Ansprechen zur Bestimmung des BOR herangezogen. Das BOR wird gemäß RECIST Version 1.1 eingestuft als CR, PR, PD, SD, nicht-CR/nicht-PD oder nicht auswertbar.</p> <p>Um das beste Ansprechen als CR oder PR zu klassifizieren, ist eine Bestätigung des Ansprechens erforderlich: ein CR oder ein PR können nur dann beansprucht werden, wenn</p> |

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
|        | <p>die Kriterien zu einem mindestens 4 Wochen (28 Tage) späteren Zeitpunkt weiterhin erfüllt sind.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Die Auswertung der ORR erfolgte anhand einer binären Analyse. Für den Vergleich der ORR zwischen den Behandlungsarmen wurde ein zweiseitiger stratifizierter CMH-Test durchgeführt. Das OR mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels stratifizierter Mantel-Haenszel-Methode bestimmt.</p> <p><u>Zusatzanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOR ausgewertet mittels Kaplan-Meier-Analyse: Die DOR ist definiert als die Zeit zwischen erstem dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) und Progression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintritt. Patient:innen, die ohne berichtete Progression verstarben, wurden als Patient:innen mit einer Progression zum Zeitpunkt des Todes betrachtet. Patient:innen, die eine Folgetherapie ohne eine zuvor berichtete Progression begannen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung vor Initiierung der Folgetherapie zensiert. Patient:innen die weder einen Progress aufwiesen noch verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung zensiert. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane DOR mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet.</li> <li>• Deskriptive Darstellung der Ausprägungen des BOR</li> </ul> <p>Für die Auswertung der ORR und des BOR wurde die Randomized-Subjects-Population verwendet. Für die Auswertung der DOR wurde die Randomized-Subjects-Population, eingeschränkt auf Patient:innen mit CR oder PR, verwendet.</p> <p>Die Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt der finalen Analyse vom 31.01.2024.</p> |
|        | <p>BICR: Blinded Independent Central Review; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Komplettes Ansprechen; CT: Computertomografie; DOR: Dauer des Ansprechens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrates; PD: Progrediente Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Stabile Erkrankung</p>  |

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in der Studie CA209-9DW

| Studie                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| CA209-9DW               | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention to treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem Endpunkt Tumoransprechen handelt es sich um einen Endpunkt, der anhand objektiver Parameter erhoben und durch einen BICR bewertet wurde, sodass eine Verzerrung trotz des offenen Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. In der Auswertung der ORR wurden alle Patient:innen berücksichtigt, die randomisiert wurden. Demzufolge ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen als niedrig eingestuft.

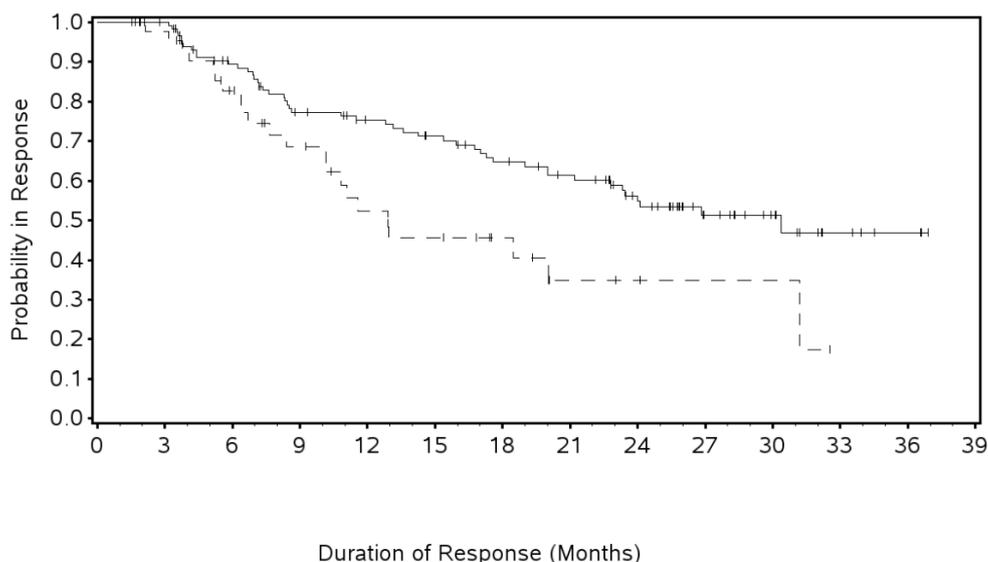
*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend*

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus der Studie CA209-9DW (Hauptanalyse)

| CA209-9DW  | Nivolumab + Ipilimumab<br>(N = 335) |  | Sorafenib/Lenvatinib<br>(N = 333) |  | Nivolumab + Ipilimumab vs.<br>Sorafenib/Lenvatinib |                     |
|--|-------------------------------------|--|-----------------------------------|--|--|---------------------|
|  | N                                   | Patient:innen mit<br>Ansprechen<br>n (%) | N                                 | Patient:innen mit<br>Ansprechen<br>n (%) | OR<br>[95 %-KI] <sup>a</sup>                       | p-Wert <sup>b</sup> |
| <b>Objektive Ansprechrates</b>   |                                     |  |                                   |  |  |                     |
| ORR  | 335                                 | 121<br>(36,1)                            | 333                               | 44<br>(13,2)                             | 3,61<br>[2,46; 5,29]                               | < 0,0001            |
| Randomized-Subjects-Population; finale Analyse zum Datenschnitt vom 31.01.2024   |                                     |  |                                   |  |  |                     |
| a: OR mit 95 %-KI berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Ätiologie (viral bedingtes HCC vs. nicht viral bedingtes HCC), MVI und/oder EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden) und AFP zu Baseline (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml) |                                     |  |                                   |  |  |                     |
| b: p-Werts des CMH-Tests stratifiziert nach Ätiologie (viral bedingtes HCC vs. nicht viral bedingtes HCC), MVI und/oder EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden) und AFP zu Baseline (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml)                                    |                                     |  |                                   |  |  |                     |
| AFP: Alpha-Fetoprotein; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EHS: Extrahepatische Manifestation; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; MVI: Vaskuläre Invasion  |                                     |  |                                   |  |  |                     |

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus der Studie CA209-9DW (Zusatzanalyse: DOR)

| CA209-9DW  | Nivolumab + Ipilimumab<br>(N = 335) |  |  | Sorafenib/Lenvatinib<br>(N = 333) |  |  |
|--|-------------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|--|
|  | N                                   | Patient:innen<br>mit Ereignis<br>n (%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | N                                 | Patient:innen<br>mit Ereignis<br>n (%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> |
| <b>Dauer des Ansprechens</b>   |                                     |  |  |                                   |  |  |
| DOR  | 121                                 | 48<br>(39,7)                           | 30,36<br>[21,19; N.E.]                       | 44                                | 22<br>(50,0)                           | 12,91<br>[10,15; 31,21]                      |
| Randomized-Subjects-Population, eingeschränkt auf Patient:innen mit einem CR oder PR; finale Analyse zum Datenschnitt vom 31.01.2024           |                                     |  |  |                                   |  |  |
| a: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley |                                     |  |  |                                   |  |  |
| CR: Komplettes Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; N.E.: Nicht erreicht; PR: Partielles Ansprechen                 |                                     |  |  |                                   |  |  |



Number of Subjects at Risk

|              | 0   | 3   | 6  | 9  | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 |
|--------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Nivo + Ipi   | 121 | 116 | 97 | 81 | 74 | 67 | 59 | 52 | 39 | 22 | 14 | 6  | 3  | 0  |
| Sora / Lenva | 44  | 42  | 31 | 23 | 16 | 13 | 9  | 4  | 3  | 2  | 2  | 0  | 0  | 0  |

—+— Nivo + Ipi (events: 48/121), median and 95% CI: 30.36 (21.19, N.A.)  
 - + - Sora / Lenva (events: 22/44), median and 95% CI: 12.91 (10.15, 31.21)

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven zur DOR aus der Studie CA209-9DW

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus der Studie CA209-9DW (Zusatzanalyse: BOR)

| CA209-9DW   | Nivolumab + Ipilimumab<br>(N = 335) | Sorafenib/Lenvatinib<br>(N = 333)   |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
|   | Patient:innen mit Ereignis<br>n (%) | Patient:innen mit Ereignis<br>n (%) |
| <b>Bestes Gesamtansprechen</b>  |                                     |                                     |
| CR  | 23 (6,9)                            | 6 (1,8)                             |
| PR  | 98 (29,3)                           | 38 (11,4)                           |
| PD  | 67 (20,0)                           | 47 (41,4)                           |
| SD  | 102 (30,4)                          | 198 (59,5)                          |
| Nicht-CR/nicht-PD   | 6 (1,8)                             | 7 (2,1)                             |
| Nicht auswertbar  | 39 (11,6)                           | 37 (11,1)                           |
| Randomized-Subjects-Population; finale Analyse zum Datenschnitt vom 31.01.2024<br>CR: Komplettes Ansprechen; PD: Progrediente Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung |                                     |                                     |

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse wiesen 36,1 % der Patient:innen im Interventionsarm und 13,2 % der Patient:innen im Kontrollarm ein objektives Ansprechen auf. Für den Endpunkt ORR liegt damit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen

zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab vor (OR [95%-KI]: 3,61 [2,46; 5,29];  $p < 0,0001$ ). Die mediane DOR beträgt 30,36 Monate im Interventionsarm und 12,91 Monate im Kontrollarm. Ein CR war bei 6,9 % der Patient:innen im Interventionsarm und 1,8 % der Patient:innen im Kontrollarm nachweisbar. Der Anteil der Patient:innen mit einer PD beträgt im Interventionsarm 20,0 % und im Kontrollarm 41,4 %.

*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.*

### Meta-Analyse

Nicht zutreffend.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-9DW auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.2.3 Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

| Studie    | Operationalisierung   |
|-----------|---|
| CA209-9DW | <p>Der Gesundheitszustand wurde anhand der VAS des EQ-5D-Fragebogens erhoben. Die Patient:innen bewerten dabei ihren Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung auf einer Skala von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht.</p> <p>Die EQ-5D VAS wird während der Behandlungsphase (Kombinationsphase: Zyklus 1-4 á 3 Wochen, Monotherapiephase: ab Zyklus 5 á 4 Wochen) an Tag 1 jedes Zyklus zu Beginn der Visite und vor Gabe der Studienmedikation bis zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation sowie während der Follow-up-Visiten erhoben.</p> <p>Der Gesundheitszustand wird anhand der Zeit zwischen Randomisierung und erster Verschlechterung, definiert als klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D VAS um <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite (= 15 Punkte) gegenüber Baseline, bewertet.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Die Auswertung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen ohne klinisch relevante Verschlechterung wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert, sofern der Wert nicht fehlte. Patient:innen ohne Erhebung zu Baseline sowie Patient:innen, die nicht behandelt wurden, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen von denen keine Erhebung nach Baseline vorlag, wurden am Tag nach der Randomisierung zensiert.</p> <p>Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Ereigniszeit mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das</p> |

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
|   | <p>zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p><u>Zusatzanalysen<sup>a</sup></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Darstellung der Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt</li> <li>• Grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline im zeitlichen Verlauf</li> </ul> <p>Für die Auswertungen wurde die Randomized-Subjects-Population verwendet.</p> <p>Die Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt der finalen Analyse vom 31.01.2024.</p> |
| <p>a: Die Auswertungen sind in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Group 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala</p> |   |

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in der Studie CA209-9DW

| Studie                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| CA209-9DW               | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| ITT: Intention to treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Patient:innen der Studie CA209-9DW nicht verblindet waren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung der EQ-5D VAS durch die Patient:innen hatte. In der Auswertung wurden alle Patient:innen berücksichtigt, die randomisiert wurden. Demzufolge ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Rücklaufquoten lagen über den Behandlungszeitraum hinweg bei  $\geq 70\%$  (siehe Anhang 4-G). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

*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.*

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus der Studie CA209-9DW (Hauptanalyse)

| CA209-9DW  | Nivolumab + Ipilimumab<br>(N = 335) |  |  | Sorafenib/Lenvatinib<br>(N = 333) |  |  | Nivolumab + Ipilimumab vs.<br>Sorafenib/Lenvatinib |                     |
|--|-------------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|--|--|---------------------|
|  | N                                   | Patient:innen<br>mit Ereignis<br>n (%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | N                                 | Patient:innen<br>mit Ereignis<br>n (%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup>                       | p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung</b>  |                                     |  |  |                                   |  |  |  |                     |
| EQ-5D VAS  | 335                                 | 116<br>(34,6)                          | 18,96<br>[7,56; N.E.]                        | 333                               | 155<br>(46,5)                          | 5,78<br>[4,60; 7,46]                         | 0,67<br>[0,52; 0,85]                               | 0,0010              |
| Randomized-Subjects-Population; finale Analyse zum Datenschnitt vom 31.01.2024<br>a: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley<br>b: HR mit 95 %-KI berechnet mittels Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Ätiologie (viral bedingtes HCC vs. nicht viral bedingtes HCC), MVI und/oder EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden) und AFP zu Baseline (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml)<br>c: p-Wert des Log-Rank-Tests stratifiziert nach Ätiologie (viral bedingtes HCC vs. nicht viral bedingtes HCC), MVI und/oder EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden) und AFP zu Baseline (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml)<br>AFP: Alpha-Fetoprotein; EHS: Extrahepatische Manifestation; EQ-5D: European Quality of Life Group 5 Dimensions; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard Ratio;<br>KI: Konfidenzintervall; MVI: Vaskuläre Invasion; N.E.: Nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskala |                                     |  |  |                                   |  |  |  |                     |

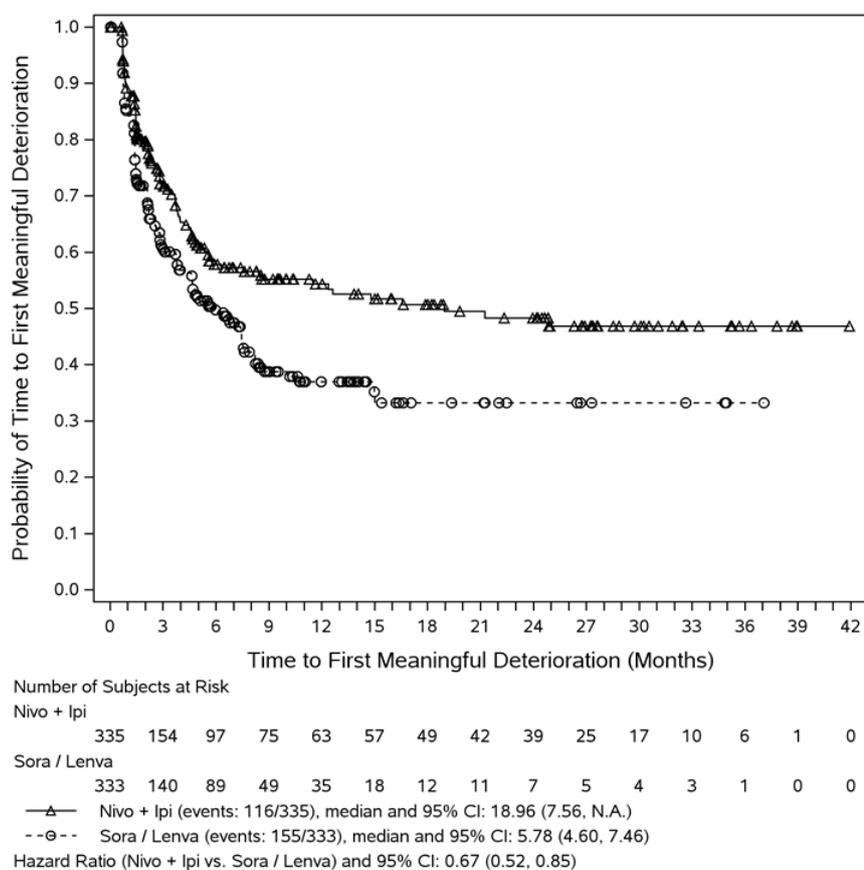


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus der Studie CA209-9DW

Bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse wiesen 34,6 % der Patient:innen im Interventionsarm und 46,5 % der Patient:innen im Kontrollarm mindestens eine Verschlechterung der EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte gegenüber Baseline auf. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung beträgt im Interventionsarm 18,96 Monate und im Kontrollarm 5,78 Monate. Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS liegt damit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab vor (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,52; 0,85];  $p = 0,0010$ ).

*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.*

### Meta-Analyse

Nicht zutreffend.

## Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-9DW auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep

| Studie   | Operationalisierung  |
|--|--|
| CA209-9DW  | <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des FACT-Hep erhoben. Der FACT-Hep besteht aus einer generischen und einer krankheitsspezifischen Skala. Die generische Skala FACT-G beinhaltet 4 Subskalen mit insgesamt 27 Items zur Bewertung des PWB, SWB, EWB und des FWB. Die krankheitsspezifische Subskala FACT-HCS besteht aus insgesamt 18 Items und misst das Ausmaß an Bauch- und Rückenschmerzen, gastrointestinalen Beschwerden, Anorexie, Gewichtsverlust und Gelbsucht. Die Patient:innen beurteilen jedes Item auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr). Höhere Werte sind mit einer besseren Lebensqualität gleichzusetzen.</p> <p>Der FACT-Hep wird während der Behandlungsphase (Kombinationsphase: Zyklus 1-4 á 3 Wochen, Monotherapiephase: ab Zyklus 5 á 4 Wochen) an Tag 1 jedes Zyklus zu Beginn der Visite und vor Gabe der Studienmedikation bis zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation sowie während der Follow-up-Visiten erhoben.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand der Zeit zwischen Randomisierung und erster Verschlechterung, definiert als klinisch relevante Verschlechterung des FACT-Hep-Gesamtscore um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite (= 27 Punkte) gegenüber Baseline, bewertet.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Hep erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen ohne klinisch relevante Verschlechterung wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert, sofern der FACT-Hep-Gesamtscore auswertbar war und der Wert nicht fehlte. Patient:innen ohne Erhebung zu Baseline sowie Patient:innen, die nicht behandelt wurden, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen von denen keine Erhebung nach Baseline vorlag, wurden am Tag nach der Randomisierung zensiert.</p> <p>Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Ereigniszeit mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p><u>Zusatzanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-HCS, FACT-G und den 4 Subskalen des FACT-G ausgewertet mittels Ereigniszeitanalyse (analog zur Hauptanalyse)<sup>a</sup></li> <li>• Deskriptive Darstellung der Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt<sup>b</sup></li> <li>• Grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline je Skala/Subskala des FACT-Hep im zeitlichen Verlauf<sup>b</sup></li> </ul> <p>Für die Auswertungen wurde die Randomized-Subjects-Population verwendet.</p> <p>Die Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt der finalen Analyse vom 31.01.2024.</p> |
| a: Die zugehörigen klinisch relevanten Veränderungen je Skala/Subskala des FACT-Hep sind in Tabelle 4-3 dargestellt. |  |

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
|        | b: Die Auswertung ist in Anhang 4-G dargestellt.<br>EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; HCS: Hepatobiliary Cancer Subscale; Hep: Hepatobiliary; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PWB: Physisches Wohlbefinden; SWB: Soziales Wohlbefinden |

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep in der Studie CA209-9DW

| Studie                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| CA209-9DW               | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| ITT: Intention to treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Patient:innen der Studie CA209-9DW nicht verblindet waren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung des FACT-Hep durch die Patient:innen hatte. In der Auswertung wurden alle Patient:innen berücksichtigt, die randomisiert wurden. Demzufolge ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Rücklaufquoten lagen über den Behandlungszeitraum hinweg bei  $\geq 70\%$  (siehe Anhang 4-G). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

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

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW (Haupt- und Zusatzanalysen)

| CA209-9DW  | Nivolumab + Ipilimumab<br>(N = 335) |  |  | Sorafenib/Lenvatinib<br>(N = 333) |  |  | Nivolumab + Ipilimumab vs.<br>Sorafenib/Lenvatinib |                     |
|--|-------------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|--|--|---------------------|
|  | N                                   | Patient:innen<br>mit Ereignis<br>n (%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | N                                 | Patient:innen<br>mit Ereignis<br>n (%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup>                       | p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung</b>  |                                     |  |  |                                   |  |  |  |                     |
| Hauptanalyse   |                                     |  |  |                                   |  |  |  |                     |
| FACT-Hep-<br>Gesamtscore   | 335                                 | 95<br>(28,4)                           | N.E.<br>[23,52; N.E.]                        | 333                               | 129<br>(38,7)                          | 9,0<br>[6,54; 14,98]                         | 0,67<br>[0,51; 0,88]                               | 0,0033              |
| Zusatzanalysen   |                                     |  |  |                                   |  |  |  |                     |
| FACT-HCS   | 335                                 | 120<br>(35,8)                          | 13,37<br>[6,67; N.E.]                        | 333                               | 170<br>(51,1)                          | 5,55<br>[3,68; 7,46]                         | 0,66<br>[0,52; 0,84]                               | 0,0006              |
| FACT-G   | 335                                 | 95<br>(28,4)                           | 32,16<br>[14,78; N.E.]                       | 333                               | 130<br>(39,0)                          | 10,02<br>[7,33; 13,83]                       | 0,64<br>[0,49; 0,84]                               | 0,0012              |
| EWB  | 335                                 | 108<br>(32,2)                          | 14,78<br>[10,91; N.E.]                       | 333                               | 125<br>(37,5)                          | 11,07<br>[7,46; 16,56]                       | 0,76<br>[0,59; 0,99]                               | 0,0405              |
| FWB  | 335                                 | 150<br>(44,8)                          | 5,45<br>[3,78; 9,17]                         | 333                               | 168<br>(50,5)                          | 5,52<br>[3,71; 6,37]                         | 0,82<br>[0,65; 1,02]                               | 0,0725              |
| PWB  | 335                                 | 145<br>(43,3)                          | 4,70<br>[3,71; 10,15]                        | 333                               | 191<br>(57,4)                          | 2,83<br>[2,14; 4,40]                         | 0,65<br>[0,52; 0,81]                               | 0,0001              |
| SWB  | 335                                 | 114<br>(34,0)                          | 14,29<br>[6,51; N.E.]                        | 333                               | 137<br>(41,1)                          | 8,25<br>[5,78; 11,07]                        | 0,80<br>[0,62; 1,03]                               | 0,0848              |
| Randomized-Subjects-Population; finale Analyse zum Datenschnitt vom 31.01.2024   |                                     |  |  |                                   |  |  |  |                     |
| a: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley   |                                     |  |  |                                   |  |  |  |                     |
| b: HR mit 95 %-KI berechnet mittels Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Ätiologie (viral bedingtes HCC vs. nicht viral bedingtes HCC), MVI und/oder EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden) und AFP zu Baseline (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml) |                                     |  |  |                                   |  |  |  |                     |
| c: p-Wert des Log-Rank-Tests stratifiziert nach Ätiologie (viral bedingtes HCC vs. nicht viral bedingtes HCC), MVI und/oder EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden) und AFP zu Baseline (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml)                              |                                     |  |  |                                   |  |  |  |                     |

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

| CA209-9DW  | Nivolumab + Ipilimumab<br>(N = 335) |  |  | Sorafenib/Lenvatinib<br>(N = 333) |  |  | Nivolumab + Ipilimumab vs.<br>Sorafenib/Lenvatinib |                     |
|--|-------------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|--|--|---------------------|
|  | N                                   | Patient:innen<br>mit Ereignis<br>n (%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | N                                 | Patient:innen<br>mit Ereignis<br>n (%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup>                       | p-Wert <sup>c</sup> |
| AFP: Alpha-Fetoprotein; EHS: Extrahepatische Manifestation; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; HCS: Hepatobiliary Cancer Subscale; Hep: Hepatobiliary; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MVI: Vaskuläre Invasion; N.E.: Nicht erreicht; PWB: Physisches Wohlbefinden; SWB: Soziales Wohlbefinden |                                     |  |  |                                   |  |  |  |                     |

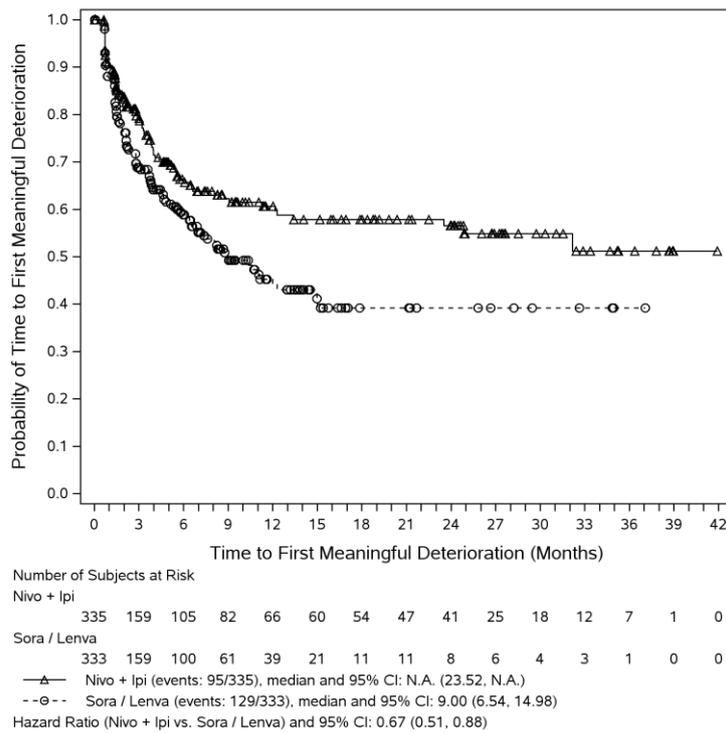


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Hep-Gesamtscore des FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW

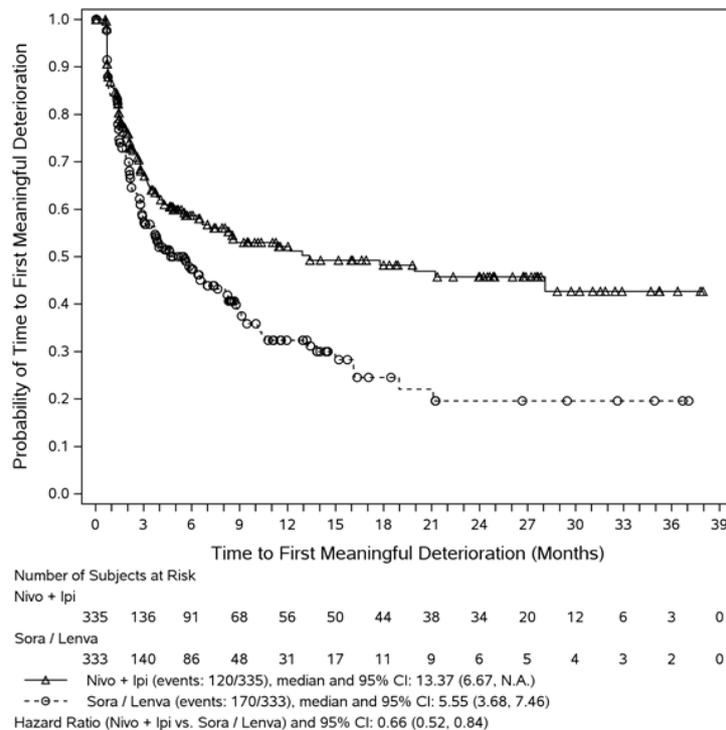


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-HCS des FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW

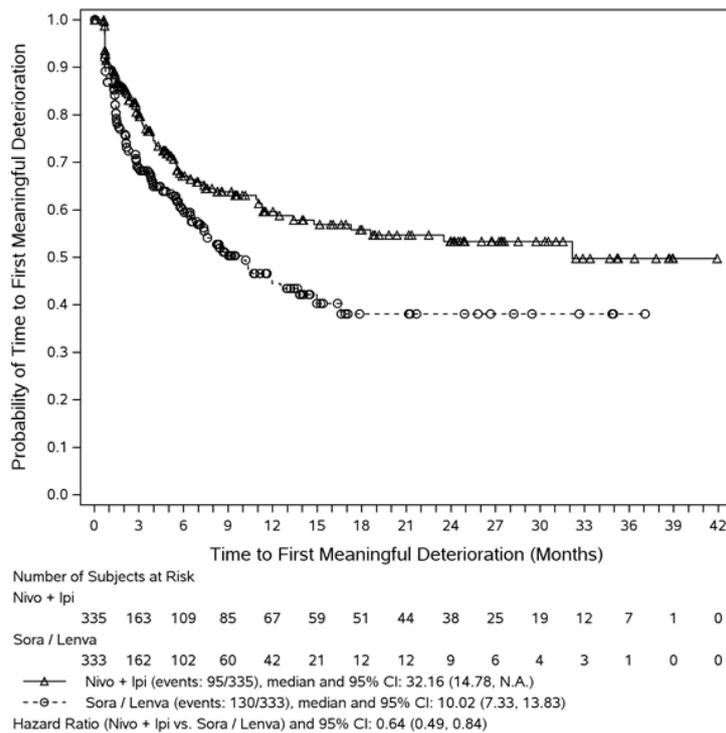


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G des FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW

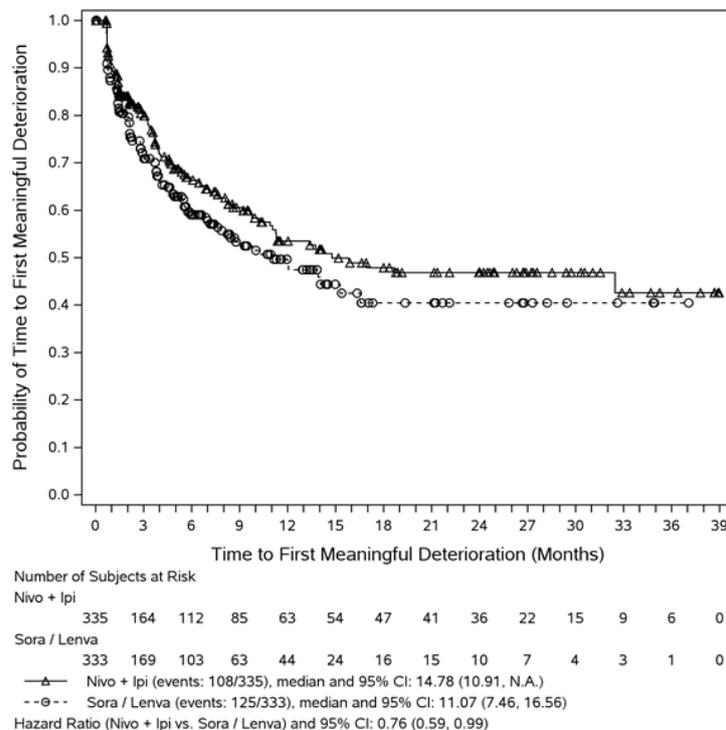


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EWB des FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW

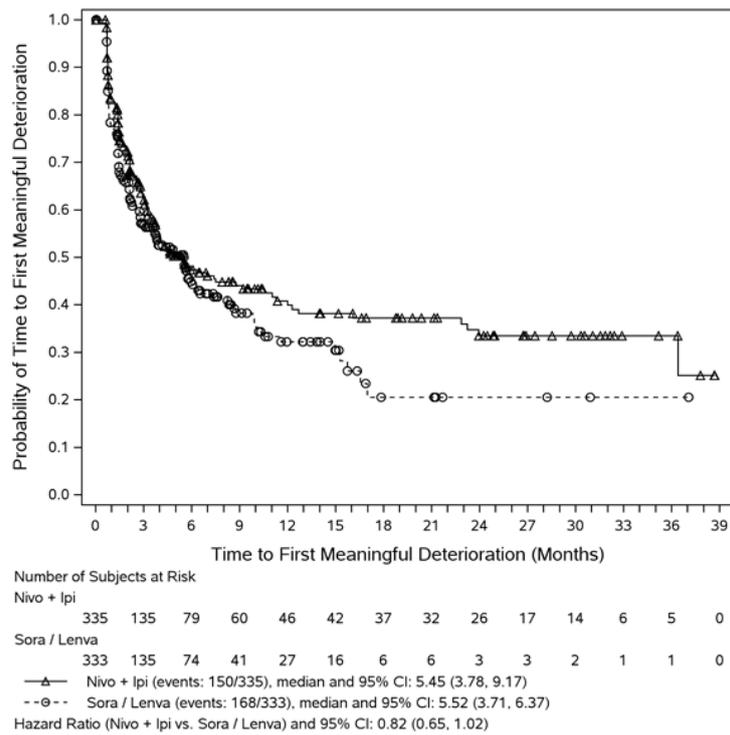


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FWB des FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW

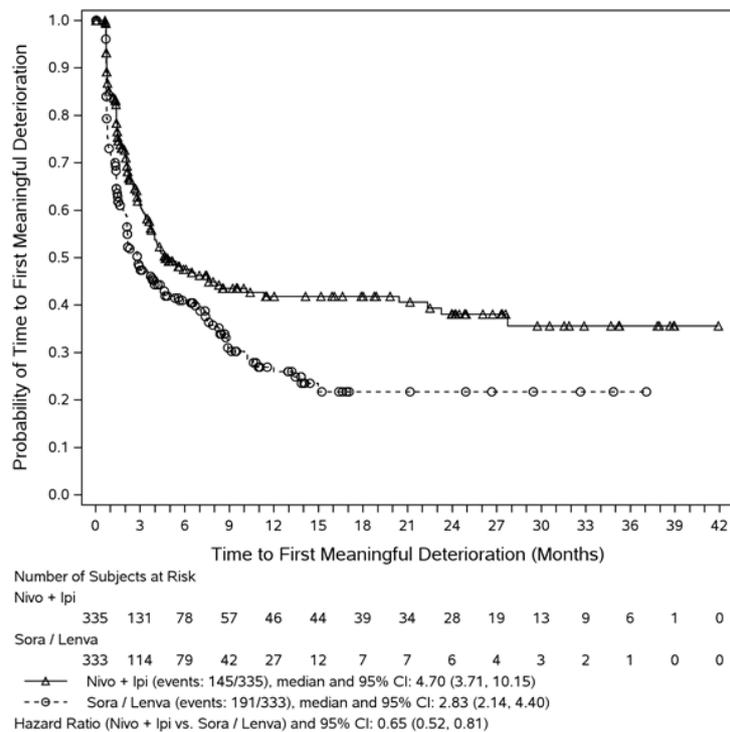


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß PWB des FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW

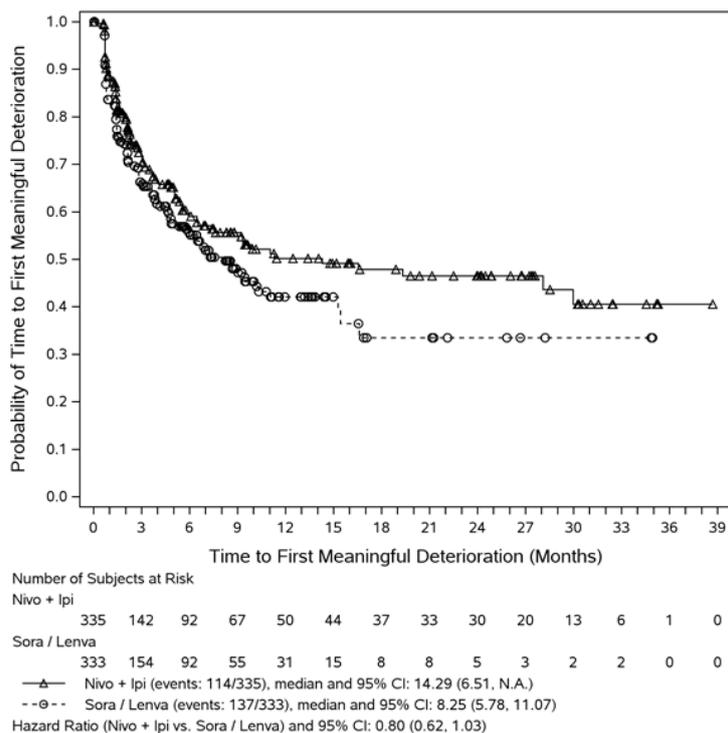


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SWB des FACT-Hep aus der Studie CA209-9DW

Bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse wiesen 28,4 % der Patient:innen im Interventionsarm und 38,7 % der Patient:innen im Kontrollarm mindestens eine Verschlechterung des FACT-Hep-Gesamtscore um  $\geq 27$  Punkte gegenüber Baseline auf. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist im Interventionsarm noch nicht erreicht und beträgt im Kontrollarm 9,0 Monate. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep liegt damit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab vor (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,51; 0,88];  $p = 0,0033$ ).

Auch anhand der krankheitsspezifischen Subskala FACT-HCS (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,52; 0,84];  $p = 0,0006$ ), der generischen Skala FACT-G (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,49; 0,84];  $p = 0,0012$ ) und den Subskalen EWB (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,99];  $p = 0,0405$ ) und PWB (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,52; 0,81];  $p = 0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab.

*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.*

**Meta-Analyse**

Nicht zutreffend.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-9DW auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

**4.3.1.3.1.4 Sicherheit: unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts UE

| Studie    | Operationalisierung   |
|-----------|---|
| CA209-9DW | <p>Als UE werden, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation, alle schädlichen, unbeabsichtigten oder unerwünschten medizinischen Ereignisse betrachtet, die bei Studienbeginn noch nicht vorlagen oder sich während der Studie verschlimmern. Als SUE werden Ereignisse betrachtet, die zum Tod führen, lebensbedrohlich sind, eine Hospitalisierung erfordern oder zu einer Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung führen, zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit führen, zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler führen oder wichtige medizinische Ereignisse sind, die den/die Patienten/Patientin gefährden.</p> <p>Die UE werden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Studienabbruch, Tod oder bis zu 100 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Kodierung der UE wurde gemäß MedDRA Version 26.1 vorgenommen und der Schweregrad der UE nach den CTCAE Version 5 des NCI klassifiziert.</p> <p>Die UE werden anhand der Zeit zwischen erster Gabe der Studienmedikation und jeweiligem ersten Ereignis bewertet, wobei die UE-Hauptkategorien betrachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE</li> <li>• Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• SUE</li> <li>• Zum Therapieabbruch führende UE</li> </ul> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Die Auswertung der UE-Hauptkategorien erfolgte jeweils anhand einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs, des Todes oder 100 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation zensiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Ereigniszeit mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <p><u>Zusatzanalysen<sup>a</sup></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufige UE nach SOC und PT jeweils ausgewertet mittels Ereignisanalyse (analog zur Hauptanalyse): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliche UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in einem Behandlungsarm auftraten</li> <li>○ Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in einem Behandlungsarm auftraten</li> <li>○ SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in einem Behandlungsarm auftraten</li> </ul> </li> </ul> |

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Darstellung der zum Therapieabbruch führenden UE nach SOC und PT</li> <li>• UESI jeweils ausgewertet mittels Ereigniszeitanalyse (analog zur Hauptanalyse):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausgewählte UE</li> <li>○ imUE</li> <li>○ OESI</li> </ul> </li> </ul> <p>Für die Auswertungen wurde die Treated-Subjects-Population verwendet.<br/>Die Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt der finalen Analyse vom 31.01.2024.</p> |
| <p>a: Die Auswertungen sind in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; imUE: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; OESI: Andere Ereignisse von speziellem Interesse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p> |   |

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in der Studie CA209-9DW

| Studie                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| CA209-9DW               | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| ITT: Intention to treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Da die Patient:innen der Studie CA209-9DW nicht verblindet waren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Erfassung und die Kategorisierung der UE hatte, wenngleich dies für schwere UE und SUE aufgrund der objektiven Kriterien für diese Ereignisse als unwahrscheinlich betrachtet wird. In der Auswertung wurden alle Patient:innen berücksichtigt, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Demzufolge ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

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

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus der Studie CA209-9DW (Hauptanalyse)

| CA209-9DW  | Nivolumab + Ipilimumab<br>(N = 332) |  |  | Sorafenib/Lenvatinib<br>(N = 325) |  |  | Nivolumab + Ipilimumab vs.<br>Sorafenib/Lenvatinib |                     |
|--|-------------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|--|--|---------------------|
|  | N                                   | Patient:innen<br>mit Ereignis<br>n (%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | N                                 | Patient:innen<br>mit Ereignis<br>n (%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup>                       | p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>UE-Hauptkategorien</b>  |                                     |  |  |                                   |  |  |  |                     |
| Jegliche UE  | 332                                 | 331 (99,7)                             | 0,48<br>[0,39; 0,56]                         | 325                               | 323 (99,4)                             | 0,39<br>[0,30; 0,49]                         | 0,97<br>[0,83; 1,14]                               | 0,7959              |
| Schwere UE (CTCAE-<br>Grad ≥ 3)  | 332                                 | 254 (76,5)                             | 2,43<br>[2,07; 2,92]                         | 325                               | 241 (74,2)                             | 3,98<br>[3,32; 5,65]                         | 1,13<br>[0,94; 1,35]                               | 0,2004              |
| SUE  | 332                                 | 212 (63,9)                             | 5,16<br>[3,84; 8,08]                         | 325                               | 175 (53,8)                             | 11,33<br>[8,74; 14,85]                       | 1,38<br>[1,13; 1,69]                               | 0,0017              |
| Zum Therapieabbruch<br>führende UE   | 332                                 | 112 (33,7)                             | N.E.   | 325                               | 75 (23,1)                              | N.E.   | 1,57<br>[1,17; 2,10]                               | 0,0025              |
| Treated-Subjects-Population; finale Analyse zum Datenschnitt vom 31.01.2024<br>a: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley<br>b: HR mit 95 %-KI berechnet mittels Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Ätiologie (viral bedingtes HCC vs. nicht viral bedingtes HCC), MVI und/oder EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden) und AFP zu Baseline (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml)<br>c: p-Wert des Log-Rank-Tests stratifiziert nach Ätiologie (viral bedingtes HCC vs. nicht viral bedingtes HCC), MVI und/oder EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden) und AFP zu Baseline (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml)<br>AFP: Alpha-Fetoprotein; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EHS: Extrahepatische Manifestation; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;<br>MVI: Vaskuläre Invasion; N.E.: Nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis |                                     |  |  |                                   |  |  |  |                     |

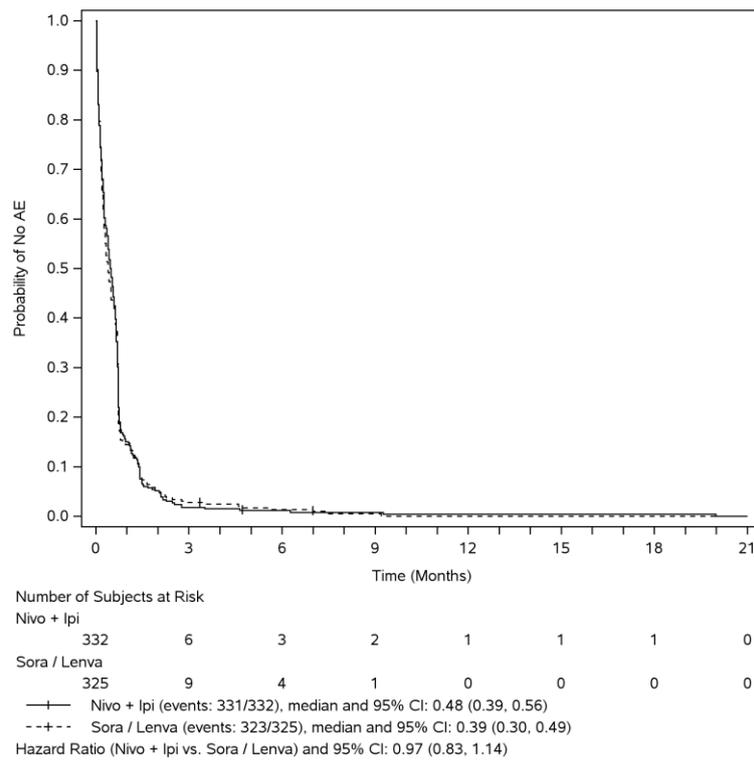


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven zu jeglichen UE aus der Studie CA209-9DW

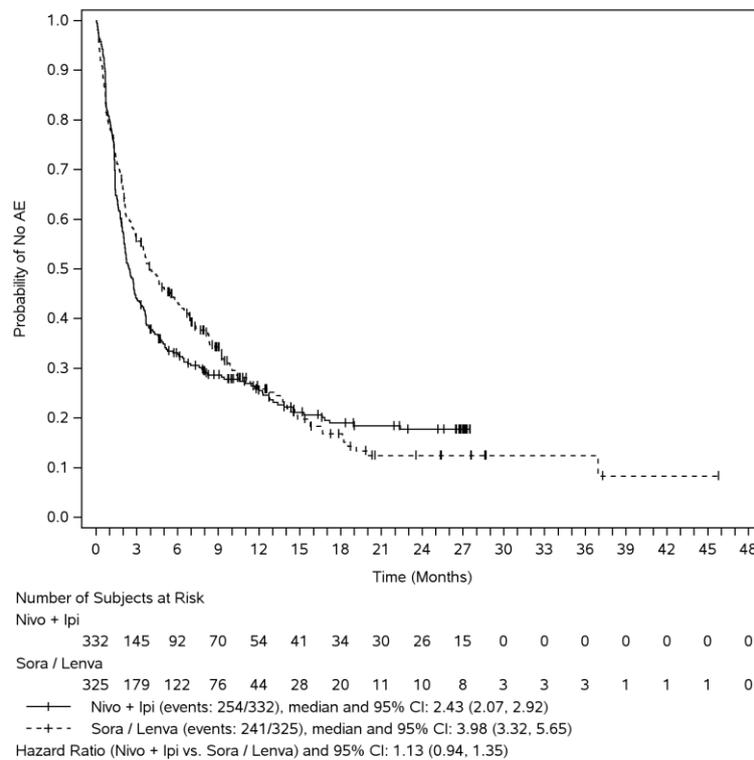


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UE (CTACE-Grad  $\geq 3$ ) aus der Studie CA209-9DW

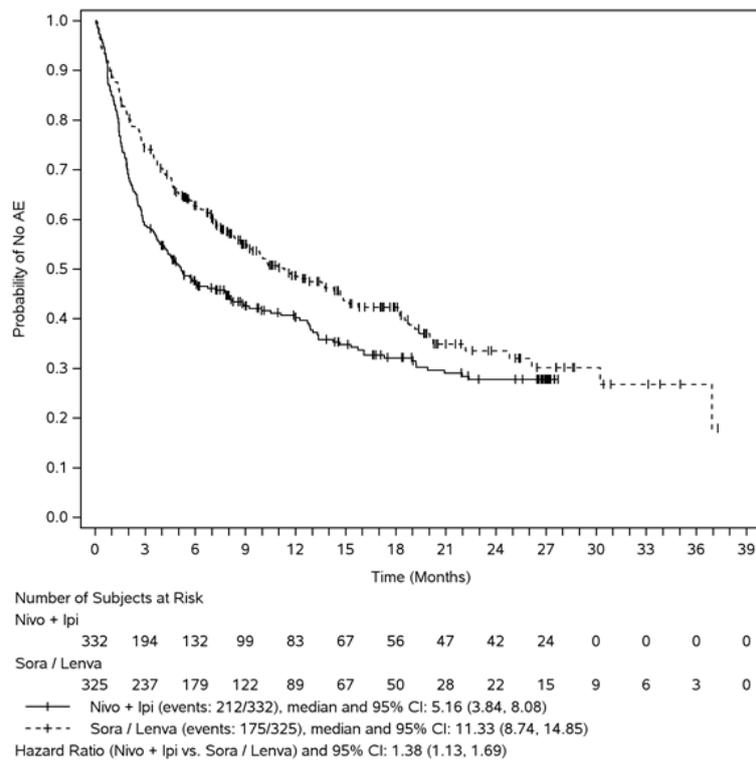


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE aus der Studie CA209-9DW

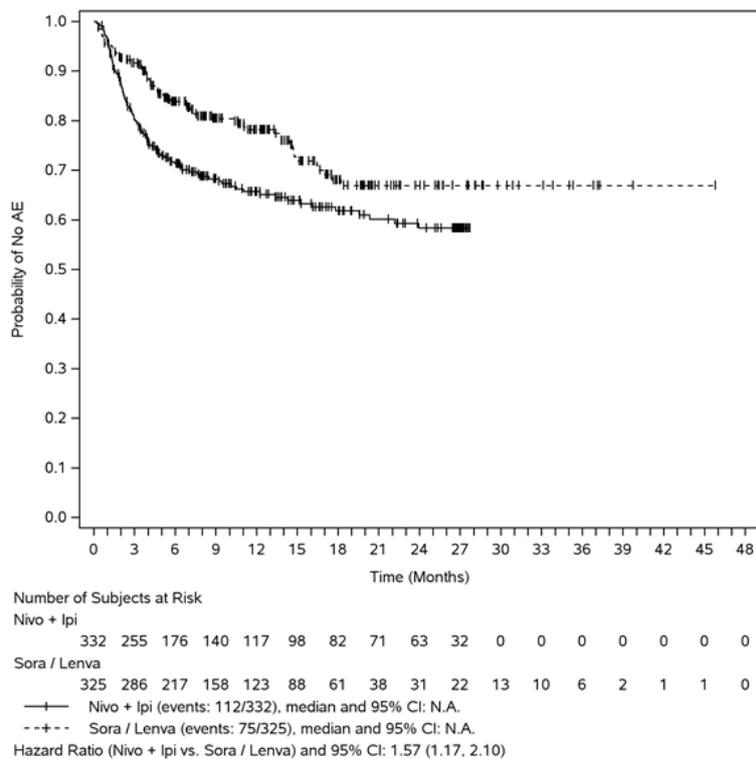


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven zu zum Therapieabbruch führenden UE aus der Studie CA209-9DW

Bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse trat bei 99,7 % der Patient:innen des Interventionsarm und bei 99,4 % der Patient:innen des Kontrollarm mindestens ein UE auf. Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten bei 76,5 % der Patient:innen des Interventionsarms und bei 74,2 % der Patient:innen des Kontrollarms auf. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Ereignis liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

SUE traten bei 63,9 % der Patient:innen des Interventionsarms und bei 53,8 % der Patient:innen des Kontrollarms auf. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten SUE liegt damit ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab vor (HR [95 %-KI]: 1,38 [1,13; 1,69];  $p = 0,0017$ ).

Bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse brachen 33,7 % der Patient:innen des Interventionsarms und 23,1 % der Patient:innen des Kontrollarms die Therapie aufgrund von UE ab. Damit liegt auch hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab vor (HR [95%-KI]: 1,57 [1,17; 2,10];  $p = 0,0025$ ).

*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.*

### **Meta-Analyse**

Nicht zutreffend.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-9DW auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### **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.<sup>16</sup>

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.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-39: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Subgruppenmerkmal  | OS | Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS | Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep | UE |
|--|----|------------------------------------|---|----|
| Alter  | ●  | ○                                  | ○   | ●  |
| Geschlecht   | ●  | ○                                  | ○   | ●  |
| Ätiologie  | ●  | ○                                  | ○   | ○  |
| MVI und/oder EHS   | ●  | ○                                  | ○   | ○  |
| AFP zu Baseline  | ●  | ○                                  | ○   | ○  |
| <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse<br/> AFP: Alpha-Fetoprotein; EHS: Extrahepatische Manifestation; EQ-5D: European Quality of Life Group 5 Dimensions;<br/> FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; Hep: Hepatobiliary; MVI: Vaskuläre Invasion; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p> |    |                                    |   |    |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-40 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-40: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus der Studie CA209-9DW

| Endpunkt  | Alter  | Geschlecht | Ätiologie | MVI und/oder EHS | AFP zu Baseline |
|---|--------|------------|-----------|------------------|-----------------|
| CA209-9DW   |        |            |           |                  |                 |
| <b>Mortalität</b>   |        |            |           |                  |                 |
| OS  | 0,8799 | 0,2228     | 0,2161    | 0,9102           | 0,2032          |
| <b>Morbidität</b>   |        |            |           |                  |                 |
| Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS  | 0,2449 | 0,5127     | 0,5696    | 0,2448           | 0,7856          |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |        |            |           |                  |                 |
| FACT-Hep-Gesamtscore  | 0,4824 | 0,7762     | 0,3901    | 0,6467           | 0,6751          |
| <b>Sicherheit</b>   |        |            |           |                  |                 |
| Jegliche UE   | 0,8733 | 0,7192     | 0,5168    | 0,1337           | 0,8449          |
| Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )   | 0,5529 | 0,4224     | 0,9320    | 0,6545           | 0,1445          |
| SUE   | 0,6575 | 0,9492     | 0,8263    | 0,4017           | 0,6112          |
| Therapieabbrüche aufgrund von UE  | 0,5561 | 0,2721     | 0,6166    | 0,1568           | 0,3405          |
| AFP: Alpha-Fetoprotein; EHS: Extrahepatische Manifestation; EQ-5D: European Quality of Life Group 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; Hep: Hepatobiliary; MVI: Vaskuläre Invasiion; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala |        |            |           |                  |                 |

*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.*

In keiner der Subgruppenanalysen zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion (siehe Tabelle 4-40). Die Ergebnisse aller Subgruppenanalysen (einschließlich der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der zusätzlich betrachteten Skalen/Subskalen des FACT-Hep, häufigen UE nach SOC und PT sowie UESI) sind in Anhang 4-G dargestellt.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT**

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

Nicht zutreffend.

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

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

**4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche**

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen**

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

Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

**4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

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

Tabelle 4-42: 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><br><Studie 3> | •<br>•       |                         | •<br>•                  |                         |
| 1              | <Studie 4>               |              | •                       | •                       | •                       |
| etc.           | etc.                     | etc.         | etc.                    |                         |                         |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-43: 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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3) |
|------------|--|
| <Studie 1> |  |
|            |  |
|            |  |

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

*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 4-46: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie     | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung          |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|            |                                    |  | Patient              | Behandelnde Personen |                                       |                         |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>               | <ja / nein / unklar>   | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

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

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

Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie     | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>           | <ja / nein / unklar>                   | <ja / nein / unklar>                     | <ja / nein>                |
|            |                                |  |  |                            |
|            |                                |  |  |                            |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

#### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Im vorliegenden Dossier wird die zulassungsbegründende, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, internationale Phase-III-Studie CA209-9DW zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC bei Erwachsenen dargestellt. Die Studie entspricht der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für klinische Studien.

In der Studie CA209-9DW wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur Auswahl aus den TKI Sorafenib und Lenvatinib untersucht. Auch wenn in der Studie CA209-9DW die vom G-BA festgelegte zVT nicht umgesetzt ist, liefert die Studie wichtige Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und stellt die bestverfügbare Evidenz im AWG dar. Bis zur Einführung der Kombinationstherapie Atezolizumab mit Bevacizumab im Jahr 2020 waren Sorafenib und Lenvatinib der Therapiestandard im vorliegenden AWG [8, 9]. Die Studie CA209-9DW startete im Jahr 2019 und der Studienkomparator wurde, in Übereinstimmung mit dem zu diesem Zeitpunkt geltenden Therapiestandard, als Auswahl aus Sorafenib und Lenvatinib gewählt. Auch heute stellen die TKI für Patient:innen, für die eine Kombinationstherapie nicht in Betracht kommt, eine relevante, geeignete und auch empfohlene Therapieoption dar [10]. Daher ist weiterhin von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte stratifiziert und randomisiert unter Verwendung einer IRT, sodass eine verdeckte Gruppenteilung gewährleistet war. Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika entsprechen der zu erwartenden

Zielpopulation in Deutschland und sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Dementsprechend weist die Studie CA209-9DW auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung der patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS und FACT-Hep) und der Sicherheitsendpunkte hat. Für die Endpunkte OS, PFS und Tumoransprechen ist trotz der fehlenden Verblindung eine hohe Ergebnissicherheit gewährleistet. Diese Endpunkte wurden anhand klar definierter objektiver Parameter erhoben und ausgewertet. Sowohl die Feststellung einer Progression als auch die Bestimmung des Tumoransprechens erfolgten durch ein unabhängiges, gegenüber der Gruppenzuteilung verblindetes Bewertungsgremium (BICR), um verzerrende Einflüsse auszuschließen.

#### **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.*

Beim nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC handelt es sich um eine aggressive Krebserkrankung mit hoher Mortalität. Potenziell kurative Therapieoptionen wie bspw. eine

Lebertransplantation oder eine Leberresektion sowie lokale Therapieverfahren sind ausschließlich bei Patient:innen in frühen Stadien möglich [10]. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik werden jedoch viele HCC-Fälle erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, sodass ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich ist. Dementsprechend befindet sich die Mehrheit der Patient:innen im vorliegenden AWG in einer palliativen Therapiesituation und ist zum Zeitpunkt der Diagnose bereits stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Nicht nur das Wissen um die fehlende Heilungsmöglichkeit, sondern auch die hohe Symptomlast beeinträchtigen die Patient:innen in ihrem alltäglichen Leben. Die Patient:innen leiden an Symptomen wie bspw. Fatigue, Müdigkeit, Abdominalschmerz, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Übelkeit. Hinzu kommen häufig zirrroseassoziierte Komplikationen wie eine Aszites und Varizenblutungen. Die physische und psychische Belastung der Patient:innen ist daher groß. Da für Patient:innen im vorliegenden AWG keine kurative Therapie zur Verfügung steht, besteht das primäre Therapieziel darin, das Überleben zu verlängern sowie den Gesundheitszustand und die Lebensqualität möglichst lange aufrechtzuerhalten.

Die immunonkologischen Therapien Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab stellen den Behandlungsstandard dar [10]. Die Monotherapien Durvalumab, Lenvatinib und Sorafenib werden in den Leitlinien für Patient:innen empfohlen, die für eine Kombinationstherapie nicht in Betracht kommen [10, 34, 35]. Auch wenn durch die Zulassung der Kombinationstherapien ein Fortschritt in der Behandlung des HCC erzielt werden konnte, ist die Prognose immer noch sehr schlecht. Bei einem Großteil der Patient:innen kann unter den bisher verfügbaren Kombinationstherapien kein Tumoransprechen erreicht werden [7, 36]. Hinzu kommt, dass Nebenwirkungen wie bspw. Blutungskomplikationen und arterielle Hypertonie den Einsatz weiter einschränken. Dementsprechend ist der therapeutische Bedarf nach wie vor hoch. Durch die Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird die Therapielandschaft um eine wirksame und lebensverlängernde immunonkologische Kombinationstherapie erweitert.

Die Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC bei Erwachsenen basiert auf der Studie CA209-9DW, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur Auswahl aus Sorafenib und Lenvatinib untersucht wird. In die Studie wurden Patient:innen mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose eingeschlossen (Teilpopulation a). Auch wenn mit der Studie CA209-9DW keine RCT mit einem direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vorliegt, zeigen die Daten der Studie den medizinischen Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, der im Folgenden beschrieben wird. Die in der Studie gezeigten Effekte sind insbesondere vor dem Hintergrund, dass die überwiegende Mehrheit der Patient:innen des Kontrollarms mit Lenvatinib (knapp 85 %) und damit mit einem TKI behandelt wurde, der in einer Phase-III-Studie als nicht unterlegen gegenüber Sorafenib eingestuft wurde, von medizinischer und klinischer Relevanz [3].

Eine Übersicht der Ergebnisse der Studie CA209-9DW befindet sich in Tabelle 4-52.

Tabelle 4-52: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

| <b>Studie CA209-9DW</b>                                  | <b>Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab vs. Sorafenib/Lenvatinib</b> |                               |
|--|--|-------------------------------|
| <b>Endpunkt</b>  |  |                               |
| <b>Mortalität</b>  |  |                               |
| OS   | Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)  | 23,66 vs. 20,63               |
|  | HR [95 %-KI];<br>p-Wert  | 0,79 [0,65; 0,96];<br>0,0180  |
| <b>Morbidität</b>  |  |                               |
| <b>Supportive Endpunkte</b>                              |  |                               |
| PFS  | Mediane Zeit bis zur Progression oder zum Tod (Monate)   | 8,97 vs. 9,33                 |
|  | HR [95 %-KI]   | 0,82 [0,69; 0,98]             |
| Tumoransprechen  | ORR (%)  | 36,1 vs. 13,2                 |
|  | OR [95 %-KI];<br>p-Wert  | 3,61 [2,46; 5,29];<br><0,0001 |
|  | Mediane DOR (Monate)   | 30,36 vs. 12,91               |
| <b>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS</b>                |  |                               |
| EQ-5D VAS  | Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate)  | 18,96 vs. 5,78                |
|  | HR [95 %-KI];<br>p-Wert  | 0,67 [0,52; 0,85];<br>0,0010  |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                |  |                               |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep</b> |  |                               |
| FACT-Hep-Gesamtscore                                     | Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate)  | N.E. vs. 9,00                 |
|  | HR [95 %-KI];<br>p-Wert  | 0,67 [0,51; 0,88];<br>0,0033  |
| Ergänzend: FACT-HCS                                      | Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate)  | 13,37 vs. 5,55                |
|  | HR [95 %-KI];<br>p-Wert  | 0,66 [0,52; 0,84];<br>0,0006  |
| Ergänzend: FACT-G  | Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate)  | 32,16 vs. 10,02               |
|  | HR [95 %-KI];<br>p-Wert  | 0,64 [0,49; 0,84];<br>0,0012  |

| Studie CA209-9DW<br>Endpunkt  | Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von<br>Nivolumab + Ipilimumab vs. Sorafenib/Lenvatinib |  |
|---|--|--|
| <b>Sicherheit</b>   |  |  |
| <b>UE-Hauptkategorien</b>   |  |  |
| Jegliche UE   | Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert               | 0,48 vs. 0,39<br><br>0,97 [0,83; 1,14];<br>0,7959  |
| Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )   | Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert               | 2,43 vs. 3,98<br><br>1,13 [0,94; 1,35];<br>0,2004  |
| SUE   | Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert               | 5,16 vs. 11,33<br><br>1,38 [1,13; 1,69];<br>0,0017 |
| Zum Therapieabbruch führende UE   | Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert               | N.E. vs. N.E.<br><br>1,57 [1,17; 2,10];<br>0,0025  |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Group 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; HCS: Hepatobiliary Cancer Subscale; Hep: Hepatobiliary; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N.E.: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; VAS: Visuelle Analogskala |  |  |

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt OS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,65; 0,96];  $p = 0,0180$ ). Demzufolge ist das Sterberisiko unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib um 21 % gesenkt. Die mediane Überlebenszeit beträgt im Interventionsarm 23,66 Monate, im Kontrollarm 20,63 Monate. Damit verlängert sich das Überleben unter Nivolumab + Ipilimumab um etwa 3 Monate im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib. Auch die Überlebensraten nach 24 Monaten (Nivolumab + Ipilimumab vs. Sorafenib/Lenvatinib: 49,4 % vs. 39,2 %) und 36 Monaten (37,5 % vs. 24,1 %) zeigen den Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib (siehe Tabelle 4-20).

## **Morbidität**

### ***Progressionsfreies Überleben***

Für den klinisch wichtigen Endpunkt PFS liegt zum Zeitpunkt der finalen Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab vor (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,69; 0,98]). Die PFS-Rate nach 24 Monaten beträgt im Interventionsarm 27,8 % und im Kontrollarm 12,0 % (siehe Tabelle 4-24). Die Patient:innen im Interventionsarm hatten somit eine mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit nach 24 Monaten noch ohne Krankheitsprogression zu sein, verglichen mit denen im Kontrollarm.

### ***Tumoransprechen***

Im Interventionsarm erreichten 36,1 % der Patient:innen und im Kontrollarm 13,2 % der Patient:innen ein Tumoransprechen (in Form eines CR oder eines PR). Anhand der ORR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab (OR [95%-KI]: 3,61 [2,46; 5,29];  $p < 0,0001$ ). Die relative Chance, ein Tumoransprechen zu erreichen, ist unter Nivolumab + Ipilimumab 3,61-mal so hoch wie unter Sorafenib/Lenvatinib. Die mediane DOR beträgt unter Nivolumab + Ipilimumab 30,36 Monate, unter Sorafenib/Lenvatinib 12,91 Monate. Ein CR und somit eine Tumorfreiheit war bei 6,9 % der Patient:innen im Interventionsarm und nur 1,8 % der Patient:innen im Kontrollarm nachweisbar (siehe Tabelle 4-29).

### ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS***

Der vorteilhafte Effekt von Nivolumab + Ipilimumab auf den Krankheitsverlauf zeigt sich auch anhand des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS. So wird das Risiko eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu erleiden unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib statistisch signifikant um 33 % gesenkt (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,52; 0,85];  $p = 0,0010$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung beträgt im Interventionsarm 18,96 Monate, im Kontrollarm dagegen 5,78 Monate. Somit verlängert sich die Zeit ohne eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib um mehr als 13 Monate.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep***

Auch in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep zeigt sich der deutliche Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib. Im Interventionsarm wiesen 28,4 % der Patient:innen und im Kontrollarm 38,7 % der Patient:innen mindestens eine klinisch relevante Verschlechterung des FACT-Hep-Gesamtscore gegenüber Baseline auf. Die Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,51; 0,88];  $p = 0,0033$ ).

Auch anhand der krankheitsspezifischen Subskala FACT-HCS (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,52; 0,84];  $p = 0,0006$ ) und der generischen Skala FACT-G (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,49; 0,84];  $p = 0,0012$ ) zeigt sich der Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib.

## Sicherheit

### *Unerwünschte Ereignisse*

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Nivolumab + Ipilimumab wurde bereits in einer Vielzahl von klinischen Studien bei verschiedenen Tumorentitäten untersucht und bestätigt. Die in der Studie CA209-9DW aufgetretenen UE entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil beider Wirkstoffe; neue Sicherheitssignale traten nicht auf.

Die meisten UE wurden als mild oder moderat eingestuft [4]. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab liegen bei den SUE (HR [95 %-KI]: 1,38 [1,13; 1,69];  $p = 0,0017$ ) sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,17; 2,10];  $p = 0,0025$ ) vor. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE, die mit der Behandlung assoziiert waren, ist mit der Rate, die in anderen klinischen Studien in der gleichen Indikation berichtet wird, vergleichbar [5, 6]. Die unter der Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab aufgetretenen UE waren in der Regel handhabbar und mit den etablierten Therapiealgorithmen gut kontrollierbar. Zudem zeigt die Befragung der Patient:innen anhand des Items GP5 des FACT-Hep, dass sich die Mehrheit der Patient:innen im Interventionsarm ( $\geq 70\%$ ) über den gesamten Studienverlauf hinweg, gar nicht oder nur ein wenig durch die Nebenwirkungen beeinträchtigt fühlte [4]. Zudem wirkten sich die aufgetretenen UE nicht auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen aus (siehe Anhang 4-G).

### **Schlussfolgerung zum medizinischen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab**

Die Ergebnisse der Studie CA209-9DW zeigen, dass unter der Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab das primäre Therapieziel bei der Behandlung des HCC erreicht werden kann. So wurde unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib das OS in einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ausmaß verlängert (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,65; 0,96];  $p = 0,0180$ ). Darüber hinaus liegt mit einer ORR von 36,1 % unter Nivolumab + Ipilimumab die bislang höchste ORR im Vergleich zu den Ergebnissen aus den pivotalen Studien der bisher zugelassenen Kombinationstherapien vor [5, 7]. Im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib konnte unter der Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab eine statistisch signifikant höhere ORR erreicht werden (OR [95 %-KI]: 3,61 [2,46; 5,29];  $p < 0,0001$ ). Auch die DOR ist unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib deutlich länger (30,4 vs. 12,9 Monate). Ein gutes Tumorsprechen ist im vorliegenden AWG besonders bedeutsam, da Patient:innen im BCLC-Stadium B damit ein sog. Downstaging mit der Option auf eine nachfolgende kurative Therapie ermöglicht werden kann.

Unter der Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab konnte zudem die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Hep statistisch signifikant verlängert werden. Demnach kann die Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab die verbleibende Lebenszeit der Patient:innen deutlich verbessern, sodass diese weniger eingeschränkt und einer geringeren physischen sowie psychischen Belastung im Alltag ausgesetzt sind als unter einer Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib.

Die Ergebnisse der Studie CA209-9DW belegen den medizinischen Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab zur Behandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC. Nivolumab + Ipilimumab ist hochwirksam und einer Behandlung mit den TKI Sorafenib/Lenvatinib überlegen. Die UE sind in der Regel handhabbar und mit den etablierten Therapiealgorithmen gut kontrollierbar. Nivolumab + Ipilimumab stellt damit eine wichtige Erweiterung der bisherigen Therapiemöglichkeiten dar.

Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der vom G-BA festgelegten zVT ist formal gesehen eine Beurteilung des Zusatznutzens nicht möglich. Demzufolge ist für Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Teilpopulation a) ein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zVT nicht belegt.

Für Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung (Teilpopulation b) liegen keine Daten vor, sodass ein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zVT nicht belegt ist. Es ist dennoch davon auszugehen, dass Nivolumab + Ipilimumab auch in dieser Patientenpopulation einen medizinischen Nutzen aufweist, was u. a. durch die Zulassung durch die Europäische Kommission bestätigt wurde.

#### **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 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen   | Ausmaß des Zusatznutzens  |
|--|---------------------------|
| Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung | Zusatznutzen nicht belegt |
| Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung                           | Zusatznutzen nicht belegt |
| HCC: Hepatozelluläres Karzinom   |                           |

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) 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<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS) (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 23.05.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-289 [VERTRAULICH].
3. Eisai GmbH (2018): Lenvatinib (Lenvima®) Modul 4B Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben. [Zugriff: 14.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2629/2018-09-18\\_Modul4B\\_Lenvatinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2629/2018-09-18_Modul4B_Lenvatinib.pdf).
4. Bristol-Myers Squibb (BMS) (2024): Nivolumab + Ipilimumab Primary Clinical Study Report for Study CA2099DW - A Randomized, Multi-Center, Phase 3 Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Compared To Sorafenib or Lenvatinib as First-Line Treatment in Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma. VERTRAULICH.
5. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. (2020): Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*; 382(20):1894-905.
6. Llovet JM, Kudo M, Merle P, Meyer T, Qin S, Ikeda M, et al. (2023): Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The lancet oncology*; 24(12):1399-410.
7. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. (2022): Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM evidence*; 1(8):EVIDoa2100070.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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 Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab) [Zugriff: 24.03.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7546/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_D-603\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7546/2021-05-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-603_TrG.pdf).
9. iOMEDICO AG (2025): JADE: Special analysis - Epidemiology and Treatment of HCC in Germany [VERTRAULICH].
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) DK, AWMF), (2024): S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. [Zugriff: 07.03.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version\\_5/LL\\_Hepat\\_ozellul%C3%A4res\\_Karzinom\\_und\\_bili%C3%A4re\\_Karzinome\\_Langversion\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_5/LL_Hepat_ozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_5.0.pdf).

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 24.03.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO\\_2024-09-19\\_iK\\_2025-01-03.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf).
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 11.03.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
13. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Bundesministerium für Gesundheit: Bundesgesetzblatt;
14. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*; 94(4):451.
15. Leith A, Kiiskinen U, Girvan AC, Jen M-H, Khela K, Rider A, et al. (2022): Physician-and patient-reported symptom concordance and association with quality of life in hepatocellular carcinoma. *Future Oncology*; 18(33):3727-40.
16. Pathomjaruwat T, Matchim Y, Armer JM (2024): Symptoms and symptom clusters in patients with hepatocellular carcinoma and commonly used instruments: an integrated review. *International Journal of Nursing Sciences*; 11(1):66-75.
17. Sun VC-Y, Sarna L (2008): Symptom management in hepatocellular carcinoma. *Clinical journal of oncology nursing*; 12(5):759-66.
18. Norman EM, Weil J, Philip J (2022): Hepatocellular carcinoma and its impact on quality of life: A review of the qualitative literature. *European journal of cancer care*; 31(6):e13672.
19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2010): Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. [Zugriff: 24.03.2025]. URL: [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy\\_of\\_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf).
20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. (2009): New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*; 45(2):228-47.
21. Robert-Koch-Institut (RKI) (2023): Krebs in Deutschland 2019/2020. [Zugriff: 26.04.2024]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile).
22. Group TE (1990): EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy*; 16(3):199-208.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv). [Zugriff: 24.03.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

- Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie). [Zugriff: 24.03.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9565/2023-06-15\\_AM-RL-XII\\_Zanubrutinib\\_D-895\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9565/2023-06-15_AM-RL-XII_Zanubrutinib_D-895_TrG.pdf).
25. Heffernan N, Cella D, Webster K, Odom L, Martone M, Passik S, et al. (2002): Measuring health-related quality of life in patients with hepatobiliary cancers: the functional assessment of cancer therapy–hepatobiliary questionnaire. *Journal of Clinical Oncology*; 20(9):2229-39.
  26. Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, Memon K, Vouche M, Hickey R, et al. (2013): Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 11(10):1358-65.
  27. Steel JL, Eton DT, Cella D, Olek M, Carr B (2006): Clinically meaningful changes in health-related quality of life in patients diagnosed with hepatobiliary carcinoma. *Annals of Oncology*; 17(2):304-12.
  28. Butt Z, Parikh ND, Beaumont JL, Rosenbloom SK, Syrjala KL, Abernethy AP, et al. (2012): Development and validation of a symptom index for advanced hepatobiliary and pancreatic cancers: The NCCN-FACT Hepatobiliary-Pancreatic Symptom Index (NFHSI). *Cancer*; 118(23):5997-6004.
  29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Tremelimumab und Durvalumab (hepatozelluläres Karzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 24.03.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6562/2023-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Durvalumab\\_D-922.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6562/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-922.pdf).
  30. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. (2008): Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine*; 359(4):378-90.
  31. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso MDC, Sala M, et al. (1999): Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*; 29(1):62-7.
  32. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. (2009): Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet oncology*; 10(1):25-34.
  33. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. (2018): Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*; 391(10126):1163-73.
  34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): Hepatocellular Carcinoma. [Zugriff: 06.05.2025]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hcc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf).
  35. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beal E, Finn RS, Gade TP, et al. (2024): Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*; 42(15):1-23.
  36. Roche Pharma AG (2020): Atezolizumab (Tecentriq®) Modul 4A - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten

haben. [Zugriff: 06.05.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4270/2020-11-19\\_Modul4A\\_Atezolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4270/2020-11-19_Modul4A_Atezolizumab.pdf).

**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):

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 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             |

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-54 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – RCT

|                        |   |                 |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE  |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 01.04.2025  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 bis 31.03.2025   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [14] |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp Liver Neoplasms/  | 355.074         |
| 2                      | exp carcinoma, hepatocellular/                                | 230.096         |
| 3                      | exp hepatocellular tumor/                                     | 394.982         |
| 4                      | exp hepatocellular adenoma/                                   | 4.415           |
| 5                      | hepatocellular canc*.mp.                                      | 4.350           |
| 6                      | hepatocellular carc*.mp.                                      | 194.953         |
| 7                      | (hepatocell* or liver).mp.                                    | 1.952.496       |
| 8                      | neoplas*.mp.  | 1.340.334       |
| 9                      | tumo?r*.mp.   | 4.210.963       |
| 10                     | malignan*.mp.   | 1.344.283       |
| 11                     | cancer*.mp.   | 4.926.601       |
| 12                     | carcinoma*.mp.  | 1.536.648       |
| 13                     | adenocarcinoma*.mp.   | 385.856         |
| 14                     | exp carcinoma/  | 1.638.287       |
| 15                     | exp malignant neoplasm/                                       | 4.817.703       |
| 16                     | exp adenoma/  | 167.969         |
| 17                     | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6                                    | 416.884         |
| 18                     | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16              | 7.544.829       |
| 19                     | 7 and 18  | 724.049         |
| 20                     | exp nivolumab/  | 46.979          |
| 21                     | nivolumab.mp.   | 48.592          |
| 22                     | opdivo.mp.  | 1.102           |
| 23                     | (ONO4538 or ONO 4538 or ONO-4538).mp.                         | 262             |
| 24                     | (BMS-936558* or BMS936558* or BMS 936558*).mp.                | 542             |
| 25                     | (MDX-1106 or MDX1106 or MDX 1106).mp.                         | 343             |
| 26                     | 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25                              | 48.625          |
| 27                     | exp ipilimumab/   | 29.279          |
| 28                     | ipilimumab.mp.  | 30.224          |

|    |  |           |
|----|--|-----------|
| 29 | yervoy.mp.                                   | 1.007     |
| 30 | Medarex.mp.                                  | 496       |
| 31 | (BMS-734016 or BMS734016 or BMS 734016).mp.  | 34        |
| 32 | (MDX-010 or MDX010 or MDX 010).mp.           | 362       |
| 33 | (MDX-101 or MDX101 or MDX 101).mp.           | 26        |
| 34 | (MDX-CTLA-4 or MDX-CTLA4 or MTX-CTLA 4).mp.  | 4         |
| 35 | 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 | 30.554    |
| 36 | random*.tw.                                  | 2.187.306 |
| 37 | placebo*.mp.                                 | 554.531   |
| 38 | double-blind*.tw.                            | 260.359   |
| 39 | 36 or 37 or 38                               | 2.475.520 |
| 40 | 17 or 19                                     | 729.326   |
| 41 | 26 and 35 and 39 and 40                      | 509       |

Tabelle 4-55 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – RCT

|                        |   |                 |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 01.04.2025  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis 31.03.2025   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [14]   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp Liver Neoplasms/  | 206.655         |
| 2                      | exp carcinoma, hepatocellular/  | 113.988         |
| 3                      | hepatocellular carc*.mp.  | 135.371         |
| 4                      | hepatocellular canc*.mp.  | 2.681           |
| 5                      | (hepatocell* or liver).mp.  | 1.352.044       |
| 6                      | neoplas*.mp.  | 3.595.085       |
| 7                      | tumo?r*.mp.   | 2.724.151       |
| 8                      | malignan*.mp.   | 761.835         |
| 9                      | carcinoma*.mp.  | 1.084.495       |
| 10                     | cancer*.mp.   | 2.550.234       |
| 11                     | adenocarcinoma*.mp.   | 297.495         |
| 12                     | exp carcinoma/  | 768.861         |
| 13                     | exp neoplasms/  | 4.091.745       |
| 14                     | exp adenoma/  | 111.306         |
| 15                     | 1 or 2 or 3 or 4  | 252.435         |

|    |  |           |
|----|--|-----------|
| 16 | 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 | 5.693.411 |
| 17 | 5 and 16                                       | 425.512   |
| 18 | exp nivolumab/                                 | 6.211     |
| 19 | nivolumab.mp.                                  | 11.873    |
| 20 | opdivo.mp.                                     | 118       |
| 21 | (ONO-4538 or ONO4538 or ONO 4538).mp.          | 25        |
| 22 | (BMS-936558* or BMS936558* or BMS 936558*).mp. | 24        |
| 23 | (MDX-1106 or MDX1106 or MDX 1106).mp.          | 7         |
| 24 | 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23               | 11.890    |
| 25 | exp ipilimumab/                                | 3.351     |
| 26 | ipilimumab.mp.                                 | 6.431     |
| 27 | Yervoy.mp.                                     | 75        |
| 28 | Medarex.mp.                                    | 24        |
| 29 | (BMS-734016 or BMS734016 or BMS 734016).mp.    | 4         |
| 30 | (MDX-010 or MDX010 or MDX 010).mp.             | 34        |
| 31 | (MDX-101 or MDX101 or MDX 101).mp.             | 3         |
| 32 | (MDX-CTLA-4 or MDX-CTLA4 or MDX-CTLA 4).mp.    | 4         |
| 33 | 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32   | 6.454     |
| 34 | randomized controlled trial.pt.                | 634.846   |
| 35 | randomized.mp.                                 | 1.123.457 |
| 36 | placebo.mp.                                    | 265.469   |
| 37 | 34 or 35 or 36                                 | 1.197.706 |
| 38 | 15 or 17                                       | 425.512   |
| 39 | 24 and 33 and 37 and 38                        | 29        |

Tabelle 4-56 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in CENTRAL – RCT

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 01.04.2025   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | Bis Februar 2025   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | -  |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                      | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp Liver Neoplasms/                                     | 4.544           |
| 2                      | exp carcinoma, hepatocellular/                           | 2.784           |
| 3                      | hepatocellular carc*.mp.                                 | 6.245           |
| 4                      | hepatocellular cance*.mp.                                | 127             |

|    |  |         |
|----|--|---------|
| 5  | (hepatocell* or liver).mp.                     | 69.671  |
| 6  | neoplas*.mp.                                   | 127.219 |
| 7  | tumo?r*.mp.                                    | 99.419  |
| 8  | malignan*.mp.                                  | 35.839  |
| 9  | carcinoma*.mp.                                 | 54.283  |
| 10 | cancer*.mp.                                    | 217.988 |
| 11 | adenocarcinoma*.mp.                            | 14.376  |
| 12 | exp carcinoma/                                 | 20.373  |
| 13 | exp neoplasms/                                 | 126.735 |
| 14 | exp adenocarcinoma/                            | 11.473  |
| 15 | 1 or 2 or 3 or 4                               | 8.332   |
| 16 | 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 | 300.816 |
| 17 | 5 and 16                                       | 22.568  |
| 18 | exp nivolumab/                                 | 1.025   |
| 19 | nivolumab.mp.                                  | 3.416   |
| 20 | opdivo.mp.                                     | 175     |
| 21 | (ONO-4538 or ONO4538 or ONO 4538).mp.          | 82      |
| 22 | (BMS-936558* or BMS936558* or BMS 936558*).mp. | 172     |
| 23 | (MDX-1106 or MDX1106 or MDX 1106).mp.          | 50      |
| 24 | 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23               | 3431    |
| 25 | exp ipilimumab/                                | 604     |
| 26 | ipilimumab.mp.                                 | 2.062   |
| 27 | Yervoy.mp.                                     | 91      |
| 28 | Medarex.mp.                                    | 9       |
| 29 | (BMS-734016 or BMS734016 or BMS 734016).mp.    | 82      |
| 30 | (MDX-010 or MDX010 or MDX 010).mp.             | 64      |
| 31 | (MDX-101 or MDX101 or MDX 101).mp.             | 0       |
| 32 | (MDX-CTLA-4 or MDXCTLA4 or MDX CTLA 4).mp.     | 1       |
| 33 | 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32         | 2.081   |
| 34 | 15 or 17                                       | 22.574  |
| 35 | 24 and 33 and 34                               | 113     |

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche nach weiteren Studien durchgeführt.

**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:

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016  |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356  |
| <b>Treffer</b>                                       | 169   |

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

Tabelle 4-57 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov – RCT

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Studienregister</b>   | clinicaltrials.gov  |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="https://www.clinicaltrials.gov">https://www.clinicaltrials.gov</a>   |
| <b>Datum der Suche</b>   | 24.03.2025  |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Eingabefeld, <i>Other Terms</i>   |
| <b>Suchstrategie</b>     | (hepatocellular OR liver) AND (Nivolumab OR Opdivo OR ONO-4538 OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR NIVO) AND (Ipilimumab OR Yervoy OR Medarex OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-101 OR MDX-CTLA-4) |
| <b>Treffer</b>           | <b>59</b>   |

Tabelle 4-58 (Anhang): Studienregisterrecherche im EU-CTR – RCT

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Studienregister</b>   | EU-CTR  |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>   |
| <b>Datum der Suche</b>   | 24.03.2025  |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Standard Search   |
| <b>Suchstrategie</b>     | (hepatocellular OR liver) AND (Nivolumab OR Opdivo OR ONO-4538 OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR NIVO) AND (Ipilimumab OR Yervoy OR Medarex OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-101 OR MDX-CTLA-4) |
| <b>Treffer</b>           | <b>55</b>   |

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche nach weiteren Studien durchgeführt.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche nach weiteren Studien durchgeführt.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-59 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov – RCT

| Nr. | Titel   | Identifizier | Ausschlussgrund |
|-----|---|--------------|-----------------|
| 1   | Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma  | NCT01024231  | A1              |
| 2   | Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Resectable Liver Cancer  | NCT03222076  | A1              |
| 3   | A Phase II Study of Nivolumab + Ipilimumab in Advanced HCC Patients Who Have Progressed on First Line Atezolizumab + Bevacizumab  | NCT05199285  | A1              |
| 4   | VX15/2503 and Immunotherapy in Resectable Pancreatic and Colorectal Cancer  | NCT03373188  | A1              |
| 5   | BMS-986156, Ipilimumab, and Nivolumab With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced or Metastatic Lung/Chest or Liver Cancers                      | NCT04021043  | A1              |
| 6   | Study of Ipilimumab, Nivolumab, and Cabozantinib in Patients With Cutaneous Melanoma  | NCT05200143  | A1              |
| 7   | Evaluation of Denosumab in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma   | NCT03161756  | A1              |
| 8   | Ipilimumab and Nivolumab With Immunoembolization in Treating Participants With Metastatic Uveal Melanoma in the Liver   | NCT03472586  | A1              |
| 9   | PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma  | NCT01621490  | A1              |
| 10  | A Study to Compare the Efficacy, Safety, Immunogenicity, and Pharmacokinetic Profile of HLX13 with YERVOY As a First-Line Treatment for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma | NCT06841185  | A1              |
| 11  | Single Arm Trial of Tumor-Treating Fields in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma   | NCT05004025  | A1              |

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

| Nr. | Titel  | Identifier  | Ausschlussgrund |
|-----|--|-------------|-----------------|
| 12  | A Study Evaluating the Drug Levels of Ipilimumab Given Under the Skin Alone and in Combination With Nivolumab in Multiple Tumor Types  | NCT04311710 | A1              |
| 13  | A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Pediatric Participants With High Grade Primary Central Nervous System (CNS) Malignancies  | NCT03130959 | A1              |
| 14  | Safety and Bioactivity of Ipilimumab and Nivolumab Combination Prior to Liver Resection in Hepatocellular Carcinoma  | NCT03682276 | A1              |
| 15  | An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Given in Combination With Nivolumab and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab in Cancers That Are Advanced or Have Spread                    | NCT02658890 | A2              |
| 16  | A Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab and Nivolumab Alone in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors of High Tumor Mutational Burden (TMB-H)   | NCT03668119 | A3              |
| 17  | Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Followed by Immunotherapy in Liver Cancer  | NCT03203304 | A2              |
| 18  | A Study of Nivolumab Plus Ipilimumab, Ipilimumab Alone, or Cabazitaxel in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CheckMate 650)   | NCT02985957 | A1              |
| 19  | A Study of BMS-986249 Alone and in Combination With Nivolumab in Advanced Solid Tumors   | NCT03369223 | A2              |
| 20  | Nivolumab in Combination With Ipilimumab (Part 1); Nivolumab Plus Ipilimumab in Combination With Chemotherapy (Part 2) as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer                            | NCT02659059 | A1              |
| 21  | An Immuno-therapy Study to Evaluate the Effectiveness, Safety and Tolerability of Nivolumab or Nivolumab in Combination With Other Agents in Patients With Advanced Liver Cancer                               | NCT01658878 | A3              |
| 22  | A Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab Alone in Combination With Trans-arterial ChemoEmbolization (TACE) in Participants With Intermediate Stage Liver Cancer                                       | NCT04340193 | A3              |
| 23  | An Investigational Immuno-Therapy Study of Experimental Medication BMS-986178 by Itself or in Combination With Nivolumab and/or Ipilimumab in Participants With Solid Cancers That Are Advanced or Have Spread | NCT02737475 | A3              |
| 24  | Combined Immunotherapy and Radiosurgery for Metastatic Colorectal Cancer   | NCT03507699 | A1              |
| 25  | An Investigational Immuno-Therapy Study to Determine the Safety and Effectiveness of Nivolumab and Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma   | NCT01592370 | A1              |
| 26  | A Study to Test Combination Treatments in People With Advanced Renal Cell Carcinoma  | NCT02996110 | A1              |
| 27  | Nivolumab Plus Ipilimumab as Neoadjuvant Therapy for Hepatocellular Carcinoma (HCC)  | NCT03510871 | A3              |

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

| Nr. | Titel   | Identifier  | Ausschlussgrund |
|-----|---|-------------|-----------------|
| 28  | A Phase II/III Trial of Nivolumab, Ipilimumab, and GM-CSF in Patients With Advanced Melanoma  | NCT02339571 | A1              |
| 29  | An Investigational Immuno-therapy Study to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain, Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab, Followed by Nivolumab by Itself | NCT02320058 | A1              |
| 30  | Nivolumab Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Treatment for Patients With Advanced Melanoma  | NCT02599402 | A1              |
| 31  | A Study of the Effectiveness and Safety of Nivolumab Compared to Bevacizumab and of Nivolumab With or Without Ipilimumab in Glioblastoma Patients   | NCT02017717 | A1              |
| 32  | A Study to Test Combination Treatments in Participants With Advanced Gastric Cancer   | NCT02935634 | A1              |
| 33  | A Study of Oral 7HP349 (Alintegimod) in Combination with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy   | NCT06362369 | A1              |
| 34  | Hepatic Intra-Arterial Administration of Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab for Advanced Hepatocellular Carcinoma  | NCT04823403 | A2              |
| 35  | Safety and Efficacy in Participants With Metastatic BRAF-mutant Melanoma Treated With Encorafenib With and Without Binimetinib in Combination With Nivolumab and Low-dose Ipilimumab  | NCT04655157 | A1              |
| 36  | Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases   | NCT02913417 | A1              |
| 37  | DNAJB1-PRKACA Fusion Kinase Peptide Vaccine Combined With Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma   | NCT04248569 | A2              |
| 38  | Cabozantinib Combined With Ipilimumab/Nivolumab and TACE in Patients With Hepatocellular Carcinoma  | NCT04472767 | A2              |
| 39  | Study of Intratumoral Ipilimumab and TLR4 Agonist GLA-SE in Combination With Systemic Nivolumab and Chemotherapy  | NCT03982121 | A2              |
| 40  | Intra-tumor Injection of Drug-eluting Microspheres With Multiple Drugs  | NCT04770207 | A2              |
| 41  | A Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Participants With Advanced Hepatocellular Carcinoma  | NCT04039607 | A3              |
| 42  | PHP in Combination With IPI1/NIVO3 Compared to IPI3/NIVO1 Only in Patients With Uveal Melanoma Liver Metastases   | NCT06519266 | A1              |
| 43  | Pressure Enabled Delivery of SD-101 With Checkpoint Blockade for Primary Liver Tumors   | NCT05220722 | A2              |
| 44  | Study of XL092 in Combination With Immuno-Oncology Agents in Subjects With Solid Tumors   | NCT05176483 | A1              |
| 45  | PHP and Immunotherapy in Metastasized UM  | NCT04283890 | A1              |
| 46  | Neoantigen DNA Vaccine in Combination With Nivolumab/Ipilimumab and PROSTVAC in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer  | NCT03532217 | A1              |

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

| Nr. | Titel   | Identifizier | Ausschlussgrund |
|-----|---|--------------|-----------------|
| 47  | Intrahepatic Delivery of SD-101 by Pressure-Enabled Regional Immuno-oncology (PERIO), With Checkpoint Blockade in Adults With Metastatic Uveal Melanoma | NCT04935229  | A1              |
| 48  | Neoadjuvant Dual Checkpoint Inhibition and Cryoablation in Relapsed/Refractory Pediatric Solid Tumors   | NCT05302921  | A1              |
| 49  | Hepatic Ablation of Melanoma Metastases to Enhance Immunotherapy Response, a Phase I Clinical Trial (HAMMER I)  | NCT05169957  | A1              |
| 50  | Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases                                      | NCT04463368  | A1              |
| 51  | Radiation and Chemotherapy With Ipilimumab Followed by Nivolumab for Patients With Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)            | NCT03663166  | A1              |
| 52  | A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies                    | NCT03241173  | A2              |
| 53  | Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies   | NCT03126110  | A2              |
| 54  | Pan Tumor Rollover Study  | NCT03899155  | A1              |
| 55  | FOLFOX + Immunotherapy With Intrahepatic Oxaliplatin for Patients With Metastatic Colorectal Cancer   | NCT04430985  | A1              |
| 56  | A Study of RGX-104 in Patients With Advanced Lung & Endometrial Cancer  | NCT02922764  | A1              |
| 57  | Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors   | NCT04157985  | A1              |
| 58  | Clinical Significance of Hepatic Biomarkers in Lung Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors   | NCT05653531  | A1              |
| 59  | Immune Monitoring in Metastatic Melanoma  | NCT04158544  | A1              |

Tabelle 4-60 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregisterrecherche im EU-CTR – RCT

| Nr. | Titel  | Identifizier   | Ausschlussgrund |
|-----|--|----------------|-----------------|
| 60  | A Randomized, Multi-center, Phase 3 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab Compared to Sorafenib or Lenvatinib as First-Line Treatment in Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma   | 2019-000252-34 | A3              |
| 61  | A Phase I-II Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety, Immunoregulatory Activity, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of Anti-Programmed-Death-1 (PD-1) Antibody (BMS-936558) in Advanced Hepatocellular Carcinoma in Subjects with or without Chronic Viral Hepatitis | 2012-001514-42 | A2              |

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

| Nr. | Titel   | Identifizier   | Ausschlussgrund |
|-----|---|----------------|-----------------|
| 62  | A Phase 1/2 Pharmacokinetic Multi-tumor Study of Subcutaneous Formulation of Ipilimumab Monotherapy and in Combination with Subcutaneous Nivolumab  | 2019-004380-40 | A1              |
| 63  | A Randomized, Multi-center, Double-blinded, Placebo-controlled Phase 3 Study of Nivolumab and Ipilimumab, Nivolumab Monotherapy, or Placebo in Combination with Trans-arterial ChemoEmbolization (TACE) in Patients With Intermediate-stage Hepatocellular Carcinoma (HCC) - CH                                 | 2019-002790-58 | A1              |
| 64  | 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 – The randomized phase 2 IKF-S628 Moonlight trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) | 2017-002080-18 | A1              |
| 65  | A Phase I Randomized Controlled Multicentre Trial of Isolated Hepatic Perfusion in Combination with Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Uveal Melanoma Metastases   | 2020-003188-24 | A1              |
| 66  | Nivolumab and ipilimumab +/- UV1 vaccination as second line treatment in patients with malignant mesothelioma (the NIPU-study)  | 2019-002721-30 | A1              |
| 67  | A multicenter phase 2 study of nivolumab combined with ipilimumab in patients with pediatric solid tumors presenting in adulthood   | 2016-003946-99 | A1              |
| 68  | A Phase 2 Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer  | 2016-001928-54 | A1              |
| 69  | Nivolumab plus Ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy as first line treatment for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with synchronous Brain metastases   | 2021-000425-27 | A1              |
| 70  | A Phase 2, Multicenter, Open Label, Clinical Trial Evaluating Safety and Activity of Nivolumab/Ipilimumab and Chemotherapy Combination in Advanced Nsclc Patients with HIV, HBV, HCV and Post-Acute Sequelae of Sars-Cov2 Infection (Pasc)  | 2022-002313-41 | A1              |
| 71  | A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients with metastatic melanoma and BRAF mutation.   | 2014-004842-92 | A1              |
| 72  | Nivolumab and ipilimumab treatment in prostate cancer with an immunogenic signature   | 2016-004091-21 | A1              |
| 73  | SQUINT (Squamous Immunotherapy Nivolumab-Ipilimumab Trial): An open-label, randomized, phase II trial of Nivolumab plus Ipilimumab versus platinum-based chemotherapy in chemo-naive metastatic or recurrent Squamous-Cell Lung Cancer (SqLC)   | 2016-004003-31 | A1              |
| 74  | A randomized, run-in, phase II study of nivolumab combined with ipilimumab and guadecitabine or nivolumab combined with ipilimumab in melanoma and NSCLC patients resistant to anti-PD-1/PD-L1  | 2019-002986-36 | A1              |

| Nr. | Titel  | Identifier     | Ausschlussgrund |
|-----|--|----------------|-----------------|
| 75  | Prospective, single-arm trial of neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab in patients with localized renal cell carcinoma who are at a high risk of relapse after radical nephrectomy (NEONIRenCa)  | 2021-005949-33 | A1              |
| 76  | Uptake and biodistribution of <sup>89</sup> Zirconium-labeled ipilimumab in ipilimumab treated patients with metastatic melanoma   | 2012-003616-31 | A1              |
| 77  | A multi-arm, multi-stage, randomized phase II/III trial of immunotherapy strategies in metastatic hormone-sensitive prostate cancer.   | 2017-004377-13 | A1              |
| 78  | Phase 1b/2 Study Combining Hepatic Percutaneous Perfusion with Ipilimumab plus Nivolumab in advanced Uveal Melanoma (CHOPIN)   | 2018-004248-49 | A1              |
| 79  | Breaking the big Five Barriers of Brain Metastasis (Break B5-BM NSCLC Trial): A prospective phase II, open-label, multi-center trial of combined nivolumab, ipilimumab and bevacizumab together with 2 cycles of induction chemotherapy in patients with non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) metastatic to the brain | 2020-000693-18 | A1              |
| 80  | A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk for Recurrence   | 2014-002351-26 | A1              |
| 81  | A Prospective Randomized, Open-Label Phase 2 Study of Immune Checkpoint Inhibition, Nivolumab with or without Ipilimumab in Combination with Radiation Therapy in Pretreated Patients with Metastatic Pancreatic Cancer or Biliary Tract Cancer  | 2016-001883-12 | A1              |
| 82  | 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.   | 2016-004989-25 | A1              |
| 83  | Cryotherapy under interventional radiology combined with in situ ipilimumab and a flat dose of Nivolumab in stage IIIB/C melanoma. Prospective proof of concept study.   | 2018-003521-28 | A1              |
| 84  | The ROME trial from histology to target: the road to personalize target therapy and immunotherapy  | 2018-002190-21 | A1              |
| 85  | Study of Tilsotolimod in Combination with Nivolumab and Ipilimumab for the Treatment of Solid Tumors   | 2018-003690-10 | A2              |
| 86  | Neoadjuvant immune checkpoint inhibition and novel IO combinations in early-stage colon cancer   | 2016-002940-17 | A1              |
| 87  | A randomized phase II study on the optimization of immunotherapy in squamous carcinoma of the head and neck (OPTIM)  | 2017-003349-14 | A1              |
| 88  | Phase 2 Study testing the COmbination of Vemurafenib With Cobimetinib in BRAF V600 mutated Melanoma Patients to Normalize LDH and Optimize immunotherapy with Nivolumab and Ipilimumab (COWBOY)  | 2016-003279-23 | A1              |
| 89  | Phase II non randomized clinical trial of NIVOLUMAB/IPILIMUMAB maintenance following first-line chemotherapy in unresectable locally advanced or metastatic urothelial cancer.   | 2021-005364-22 | A1              |

| Nr. | Titel  | Identifier     | Ausschlussgrund |
|-----|--|----------------|-----------------|
| 90  | Phase II multicentre, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipilimumab in subjects with previously untreated metastatic uveal melanoma.  | 2015-004429-15 | A1              |
| 91  | 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 | 2018-004712-22 | A1              |
| 92  | AMENDMENT TITLE: Phase I clinical trial on intratumoral administration of autologous CD1c (BDCA-1)+ / CD141 (BDCA-3)+ myeloid dendritic cells plus ipilimumab and AS01 in combination with intravenously administered nivolumab  | 2017-003280-35 | A1              |
| 93  | An Open-label Phase 1b/2 Study of Binimetinib Administered in Combination with Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients with Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer with RAS Mutation   | 2017-003464-12 | A1              |
| 94  | Identification of the optimal combination dosing schedule of nivolumab and ipilimumab in patients with dMMR and/or MSI metastatic colorectal cancer: A GERCOR open-label, randomized, non-comparative, two-stage phase II trial (NIPISAFE)   | 2020-004366-19 | A1              |
| 95  | Multicenter randomized controlled study of nivolumab alone or in combination with ipilimumab as immunotherapy vs standard follow-up in surgical resectable HNSCC after adjuvant therapy (IMSTAR HN)  | 2016-004758-13 | A1              |
| 96  | FOLFOX + Immunotherapy with intrahepatic administration of oxaliplatin for patients with multiple non-resectable liver metastasis from colorectal cancer.  | 2019-004397-26 | A1              |
| 97  | Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant melanoma with bone involvement   | 2016-001925-15 | A1              |
| 98  | RECIST 1.1 and iRECIST evaluation for patients with deficient MMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer treated with nivolumab and ipilimumab. A GERCOR open-label phase II study NIPICOL C17-01   | 2017-002442-72 | A1              |
| 99  | A randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy   | 2013-002609-78 | A1              |
| 100 | Randomised phase 2 trial of stereotactic body radiation therapy, SBRT, in combination with checkpoint inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer  | 2018-003461-34 | A1              |
| 101 | Single-arm, multicenter, phase II study of immunotherapy in patients with type B3 thymoma and thymic carcinoma previously treated with chemotherapy - (Nivothym)   | 2015-005504-28 | A1              |
| 102 | Nivolumab and ipilimumab in patients with dMMR and/or MSI metastatic colorectal cancer resistant to anti-PD1 monotherapy: An open-label phase II GERCOR trial (NIPIRESCUE)   | 2021-005146-15 | A1              |

| Nr. | Titel   | Identifizier   | Ausschlussgrund |
|-----|---|----------------|-----------------|
| 103 | A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma  | 2017-002454-36 | A1              |
| 104 | Ipilimumab or FOLFOX in combination with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2 positive locally advanced or metastatic EsophagoGastric Adenocarcinoma - The randomized phase 2 INTEGA trial (AIO STO 0217)   | 2017-000624-10 | A1              |
| 105 | Ipilimumab and Nivolumab in the Treatment of malignant Pleural Mesothelioma: a Phase II study   | 2016-001599-31 | A1              |
| 106 | Prospective randomIzed clinical trial assessing the tolerance and clinical benefit of feCAI tranSplantation in patientS with melanOma treated with CTLA-4 and PD1 inhibitors  | 2020-002932-64 | A1              |
| 107 | A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma.  | 2015-000417-44 | A1              |
| 108 | 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   | 2017-002056-86 | A1              |
| 109 | A Randomized Phase II, Open-label, Active-controlled, Multicenter Study Investigating the Efficacy and Safety of UV1 Vaccination in Combination with Nivolumab and Ipilimumab as First-line Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma...                                       | 2019-002026-75 | A1              |
| 110 | A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors  | 2018-001608-12 | A1              |
| 111 | An open-label, randomised, phase II trial of ruCaparib combined with Nivolumab +/- Ipilimumab to augment response in homologous repair deficient patients with relapsed Ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer.  | 2017-004780-13 | A1              |
| 112 | Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs immediate combination of immunotherapy in patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation: an EORTC randomized phase II study (EBIN) | 2017-002887-42 | A1              |
| 113 | Adoptive cell therapy across cancer diagnoses   | 2017-002323-25 | A1              |
| 114 | MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable NRAS Melanoma: A Phase Ib/II Trial of Trametinib plus Hydroxychloroquine in Patients with NRAS Melanoma. CHLORO TRAM MEL  | 2019-001399-13 | A1              |

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche nach weiteren Studien durchgeführt.

**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 4-61 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 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-9DW

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|--------------------|---|---|
| <b>Studienziel</b> |   |   |
| <b>2b</b>          | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen  | <p><b>Primäres Studienziel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich der Wirksamkeit von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib hinsichtlich des OS</li> </ul> <p><b>Sekundäre Studienziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich der Wirksamkeit von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib hinsichtlich der ORR</li> <li>Vergleich der Wirksamkeit von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib hinsichtlich der DOR gemäß RECIST Version 1.1 bewertet durch einen BICR</li> <li>Vergleich der Wirksamkeit von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib hinsichtlich der krebsbedingten Symptomlast</li> </ul> <p><b>Wichtigste explorative Studienziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich der Sicherheit von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib</li> <li>Vergleich der Wirksamkeit von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib hinsichtlich des PFS gemäß RECIST Version 1.1 und hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Krankheitsprogression</li> <li>Vergleich der Wirksamkeit von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Hep</li> <li>Vergleich der Wirksamkeit von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib hinsichtlich des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D und VAS</li> </ul> |
| <b>Methoden</b>    |   |   |
| <b>3</b>           | Studiendesign   |   |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>CA209-9DW ist eine randomisierte, parallele, offene, multizentrische Phase-III-Studie.</p> <p>Die Randomisierung auf die 2 Behandlungsarme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab + Ipilimumab und</li> <li>Sorafenib/Lenvatinib (Auswahl nach Ermessen des/der Prüfarztes/Prüfärztin)</li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | erfolgte im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Ätiologie (HCV vs. HBV vs. nicht infiziert), MVI und/oder EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden) und AFP zu Baseline (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml)  |
| <b>3b</b>         | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><b>Protokoll Amendment 01 (02.08.2021)</b></p> <p>Ein Zweck dieser Protokolländerung besteht darin, die statistischen Annahmen zur Berechnung der Power zu ändern und dementsprechend die Anzahl der erwarteten Ereignisse und die Nachbeobachtungszeit zu ändern, um zwischen Interimsanalyse und finaler Analyse auf der Grundlage der jüngsten Überlebensergebnisse der Studie CA209-459 auszulösen. Darüber hinaus wurden Aktualisierungen vorgenommen, um die potenziell geringe Anzahl der Patient:innen in einem Stratum zu berücksichtigen, die zu unzuverlässigen Schätzungen bei stratifizierten Analysen führen könnte. Dadurch wurde die Möglichkeit geschaffen, Patient:innen aus verschiedenen Strata zu kombinieren. Weitere Aktualisierungen wurden vorgenommen, um die Kriterien für die Dosisanpassung und die Algorithmen für das Management von Immunonkologika an die aktuellen CTCAE Version 5 des NCI anzupassen und Leitlinien für serologische Tests zum Status des SARS-CoV-2 und zur Impfung bereitzustellen. Schließlich enthält diese Protokolländerung Aktualisierungen zur Anpassung an die Standards des Nivolumab-Studienprogramms und zur Klärung einiger Ein-/Ausschlusskriterien und Studienverfahren sowie zuvor genehmigte Änderungen, einschließlich länderspezifischer Aktualisierungen.</p> <p><b>Protokoll Amendment 02 (01.02.2023)</b></p> <p>Der Hauptzweck dieser Protokolländerung besteht darin, die statistischen Annahmen zur Berechnung der Power auf der Grundlage der jüngsten Überlebensergebnisse der Studie LEAP-002 zu ändern. Um die Power der Studie zu erhalten, war eine Änderung der Anzahl der erwarteten Ereignisse und der Nachbeobachtungszeit erforderlich, um Interimsanalyse und finale Analyse auszulösen. Darüber hinaus wurde die Studienpopulation, die für die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte verwendet wird, dahingehend geändert, dass nun alle randomisierten Patient:innen in den Auswertungen berücksichtigt werden.</p> |
| <b>4</b>          | Probanden/Patienten   |   |
| <b>4a</b>         | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten  | <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Unterzeichnete schriftliche Einwilligungserklärung <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Die Patient:innen oder ihre gesetzlich bevollmächtigten Vertreter:innen müssen ein vom IRB bzw. IEC genehmigtes schriftliches Einwilligungsformular gemäß den behördlichen und institutionellen Richtlinien unterzeichnet und datiert haben. Dies muss vor der Durchführung protokollbezogener Verfahren, die nicht Teil der normalen Betreuung von Patient:innen sind, erfolgen.</li> <li>b) Die Patient:innen müssen bereit und in der Lage sein, die geplanten Visiten, den Behandlungsplan, die Labortests, die Tumorbiopsien und andere Anforderungen der Studie zu erfüllen.</li> </ol> </li> </ol>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>c) Wiederaufnahme von Patient:innen: Diese Studie erlaubt den Wiedereinschluss von Patient:innen, die die Studie vor Beginn der Behandlung abgebrochen haben (Patient:innen wurden nicht randomisiert/nicht behandelt). Bei Wiedereinschluss in die Studie muss erneut die Zustimmung des/der Patienten/Patientin eingeholt werden.</p> <p>2) Merkmale der Patient:innen und Merkmale der Zielindikation</p> <p>a) Patient:innen müssen eine histologisch gesicherte Diagnose eines HCC haben.</p> <p>i) Patient:innen mit nur einer radiologisch gesicherten HCC-Diagnose können für das Screening in die Studie aufgenommen werden, aber eine histologische Bestätigung ist vor Beginn der Studientherapie obligatorisch.<br/><u>Hinweis:</u> Wenn keine Tumorproben verfügbar sind, müssen die Patient:innen einer frischen Biopsie als Bedingung für die Studienteilnahme zustimmen.</p> <p>ii) Tumorgewebe (FFPE oder nicht gefärbte Tumorgewebe-schnitte), das innerhalb von 3 Monaten vor der Aufnahme in die Studie ohne dazwischenliegende systemische Krebsbehandlung zwischen dem Zeitpunkt der Entnahme und der Randomisierung (bevorzugt) oder archiviertes Gewebe (falls vorheriges nicht verfügbar ist) gewonnen wurde, muss beim Zentrallabor (ein Block oder 20 nicht gefärbte Schnitte) vorliegen, damit die Randomisierung mittels IRT durchgeführt werden kann. Das eingesandte Gewebe wird mit einer H&amp;E-Färbung auf Qualität geprüft und nur Patient:innen, deren Probe die Kriterien für die Gewebequalität erfüllen, können randomisiert werden.<br/><u>Hinweis:</u> Feinnadel-Aspirations-Zytologie und Knochenmetastasenproben sind für die Einreichung nicht zulässig. Wenn trotz größter Anstrengungen nicht mindestens 20 Schnitte beschafft werden können, kann die Einreichung einer geringeren Anzahl von Schnitten unter bestimmten Umständen nach Rücksprache mit dem Sponsor oder einem/einer Beauftragten zulässig sein. In China ist die Einreichung einer geringeren Anzahl von Schnitten (wie für die zentrale qualitative Bewertung erforderlich) zulässig.</p> <p>b) Die Patient:innen müssen an einem fortgeschrittenen HCC leiden, das wie folgt definiert ist:</p> <p>i) Erkrankung, für die keine kurativen chirurgischen und/oder lokoregionären Therapien infrage kommt oder</p> <p>ii) fortschreitende Erkrankung nach chirurgischen und/oder lokoregionären Therapien<br/><u>Hinweis:</u> Patient:innen mit fortschreitender Erkrankung dürfen nicht für eine neue kurative Operation und/oder lokoregionäre Therapien infrage kommen. Bei Patient:innen, bei denen nach einer lokoregionären Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung eingetreten ist, muss der lokale Eingriff mindestens 4 Wochen vor den bildgebenden</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Screening-Tests abgeschlossen worden sein. Darüber hinaus müssen alle akuten Toxizitäten des lokalen Eingriffs auf CTCAE-Grad <math>\leq 1</math> abgeklungen sein.</p> <p>c) Die Patient:innen müssen mindestens eine messbare, zuvor unbehandelte Läsion gemäß RECIST Version 1.1 aufweisen.</p> <p>i) Die Läsion muss in mindestens einer Dimension durch kontrastmittelverstärkte Spiral-CT oder kontrastmittelverstärkte dynamische MRT genau auf <math>\geq 10</math> mm vermessen werden.<br/><u>Hinweis:</u> Maligne Lymphknoten müssen auf der kurzen Achse <math>\geq 15</math> mm groß sein.</p> <p>ii) Die Läsion darf zuvor nicht chirurgisch, strahlentherapeutisch und/oder lokoregionär behandelt worden sein.</p> <p>d) Die Patient:innen dürfen keine systemische Therapie für das inoperable/fortgeschrittene HCC erhalten haben.<br/><u>Hinweis:</u> Eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante systemische Therapie ist zulässig, wenn ein Rezidiv <math>\geq 12</math> Monate nach Abschluss dieser Behandlung auftritt und der Fall mit dem/der medizinischen Monitor/Monitorin von BMS oder dem/der klinischen Wissenschaftler/Wissenschaftlerin besprochen wird.</p> <p>e) Patient:innen können in die Studie aufgenommen werden, wenn sie an einem nicht-viral bedingten HCC leiden oder wenn sie an einem HBV- oder HCV-assoziierten HCC leiden, das wie folgt definiert ist:</p> <p>i) HBV-assoziiertes HCC:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Ausgeheilte HBV-Infektion (bestätigt durch nachweisbare HBV-Oberflächenantikörper, nachweisbare HBV-Core-Antikörper, nicht nachweisbare HBV-DNS und nicht nachweisbare HBV-Oberflächenantigene) oder</li> <li>(2) chronische HBV-Infektion (bestätigt durch nachweisbares HBV-Oberflächenantigen oder HBV-DNS). Patient:innen mit chronischer HBV-Infektion müssen antiviral therapiert werden und eine HBV-DNS <math>&lt; 500</math> IU/mL aufweisen.</li> </ol> <p>ii) HCV-assoziiertes HCC:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Ausgeheilte HCV-Infektion (bestätigt durch nachweisbare Antikörper und nicht nachweisbare HCV-RNS) oder</li> <li>(2) chronische HCV-Infektion (bestätigt durch nachweisbare HCV-RNS)</li> </ol> <p>f) Child-Pugh-Score 5 oder 6</p> <p>g) ECOG-PS 0 oder 1</p> <p>h) Lebenserwartung <math>\geq 3</math> Monate</p> <p>i) Die Screening-Laborwerte müssen die folgenden Kriterien erfüllen und innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung erhoben werden:</p> |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Ausreichende hämatologische Funktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) WBC <math>\geq 2.000/\mu\text{l}</math> (stabil, ohne Wachstumsfaktor innerhalb von 4 Wochen nach Verabreichung der Studienbehandlung)</li> <li>(2) Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1.500/\mu\text{l}</math> (stabil, ohne Wachstumsfaktor innerhalb von 4 Wochen nach Verabreichung der Studienbehandlung)</li> <li>(3) Hämoglobin <math>\geq 8,5 \text{ g/dl}</math> (kann transfundiert werden, um diese Anforderung zu erfüllen)</li> <li>(4) Thrombozytenzahl <math>\geq 60 \times 10^3/\mu\text{l}</math> (eine Transfusion oder die Verwendung von Thrombozyten-stimulierenden Mitteln zur Erreichung dieses Wertes ist nicht zulässig)</li> </ul> </li> <li>ii) Ausreichende Leberfunktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) Serumalbumin <math>\geq 2,8 \text{ g/dl}</math> (eine Transfusion zur Erreichung dieses Wertes ist nicht zulässig)</li> <li>(2) Gesamt-Serumbilirubin <math>\leq 3 \text{ mg/dl}</math></li> <li>(3) Serum-Aspartat-Aminotransferase <math>\leq 5 \text{ ULN}</math></li> <li>(4) Alanin-Aminotransferase <math>\leq 5 \times \text{ULN}</math></li> </ul> </li> <li>iii) PT-INR <math>\leq 2,3</math> oder Verlängerung der PT-Verlängerung (im Vergleich zur Kontrolle) <math>\leq 6</math> Sekunden (Transfusionen zur Erreichung dieses Wertes sind nicht zulässig)</li> <li>iv) Ausreichende Nierenfunktion: Serumkreatinin <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> oder CrCl <math>&gt; 40 \text{ ml/min}</math> gemäß Cockcroft-Gault-Formel</li> <li>v) Ausreichende Pankreasfunktion: Amylase und Lipase <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math></li> <li>j) Ausreichende Herzfunktion mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion <math>&gt; 50 \%</math> gemessen durch 2D-Echokardiographie (bevorzugt) oder Multiple-Gated-Acquisition-Scan</li> </ul> <p>3) Alter und Reproduktionsstatus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Männer und Frauen, Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>b) Frauen im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der Studienbehandlung einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest (Mindestempfindlichkeit 25 IU/L oder äquivalente Einheiten von HCG vor Beginn der Studienbehandlung haben. Eine Verlängerung bis zu 72 Stunden vor Beginn der Studienbehandlung ist zulässig, wenn die Ergebnisse nicht innerhalb des Standardzeitraums von 24 Stunden vorliegen.</li> <li>c) Frauen dürfen nicht stillen</li> <li>d) Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich bereit erklären, die Anweisungen für die Verhütungsmethode(n) für die Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation plus 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation plus 30 Tage (Dauer des Ovulationszyklus) zu befolgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Für Patientinnen, die Nivolumab + Ipilimumab erhalten, insgesamt 5 Monate nach der letzten Dosis</li> <li>ii) Für Patientinnen, die eine Behandlung nach Wahl des/der Prüfarztes/Prüfärztin erhalten: <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) Sorafenib: insgesamt 40 Tage nach der letzten Dosis</li> <li>(2) Lenvatinib: insgesamt 36 Tage nach der letzten Dosis</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> |
|--|--|---|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>Darüber hinaus müssen Patientinnen bereit sein, während dieser Zeit auf eine Eizellenspende zu verzichten.</p> <p>e) Männer, die sexuell aktiv mit Frauen im gebärfähigen Alter sind, müssen sich bereit erklären, die Anweisungen für die Verhütungsmethode(n) und den Schutz des ungeborenen Lebens für die Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation plus 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation plus 90 Tage (Dauer des Spermienumsatzes) zu befolgen:</p> <p>i) Für Patienten, die Nivolumab + Ipilimumab erhalten, gelten keine Verhütungsanforderungen</p> <p>ii) Für Patienten, die eine Behandlung nach Wahl des/der Prüfarztes/Prüfärztin erhalten:</p> <p>(1) Sorafenib: insgesamt 100 Tage nach der letzten Dosis<br/> (2) Lenvatinib: insgesamt 96 Tage nach der letzten Dosis</p> <p>Darüber hinaus müssen Patienten, die auf eine Behandlung mit Sorafenib oder Lenvatinib zugeteilt wurden, bereit sein, während dieser Zeit auf eine Samenspende zu verzichten.</p> <p>f) Azoosperme Männer sind von den Anforderungen an die Empfängnisverhütung ausgenommen, es sei denn, es besteht die Möglichkeit einer fetalen Toxizität aufgrund des Vorhandenseins des Studienmedikaments in der Samenflüssigkeit, selbst wenn der Patient sich einer erfolgreichen Vasektomie unterzogen hat oder die Partnerin schwanger ist. Frauen im gebärfähigen Alter, die kontinuierlich nicht heterosexuell aktiv sind, sind ebenfalls von den Anforderungen an die Empfängnisverhütung ausgenommen, müssen sich jedoch einem Schwangerschaftstest unterziehen.</p> <p>Der/die Prüfarzt/Prüfärztin muss alle Frauen im gebärfähigen Alter und gegebenenfalls Patienten, die sexuell aktiv mit Frauen im gebärfähigen Alter sind, über die Bedeutung der Schwangerschaftsverhütung und die Auswirkungen einer unerwarteten Schwangerschaft sowie die Möglichkeit einer fetalen Toxizität aufgrund der Übertragung des Studienmedikaments, das in der Samenflüssigkeit vorhanden ist, auf einen sich entwickelnden Fötus, selbst wenn der Patient sich einer erfolgreichen Vasektomie unterzogen hat oder wenn die Partnerin schwanger ist, aufklären. Der/die Prüfarzt/Prüfärztin muss über die Anwendung hochwirksamer Verhütungsmethoden beraten, die bei konsequenter und korrekter Anwendung eine Versagensquote von &lt; 1 % aufweisen.</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>1) HCC-spezifische Kriterien</p> <p>a) Bekanntes fibrolamelläres HCC, sarkomatoides HCC oder CCC/HCC-Mischform</p> <p>b) Vorherige Lebertransplantation</p> <p>c) Patient:innen mit einem der folgenden Befunde bei bildgebenden Untersuchungen:</p> <p>i) HCC mit <math>\geq 50\%</math> Leberbesetzung</p> <p>ii) Eindeutige Invasion in den Gallengang</p> <p>iii) Pfortaderhauptstamm invasion (Vp4)</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>d) Episoden einer hepatischen Enzephalopathie (<math>\geq</math> Grad 2) innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung</li> <li>e) Klinisch signifikante Aszites gemäß folgender Definition: <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Früherer Aszites, die eine Behandlung und eine fortlaufende Prophylaxe erfordert oder</li> <li>ii) aktueller Aszites, die eine Behandlung erfordert</li> </ul> </li> <li>f) Vorliegen einer portalen Hypertension mit Ösophagus- oder Magenvarizenblutungen in der Anamnese innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung.</li> <li>g) Aktive Hirnmetastasen oder leptomeningeale Metastasen; Patient:innen mit behandelten Hirnmetastasen sind teilnahmeberechtigt, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Die Hirnläsionen wurden behandelt und es gibt keine MRT-Nachweise für eine Progression für mindestens 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung und innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung. (Wenn eine MRT kontraindiziert ist, ist ein CT-Scan nach Rücksprache mit dem/der medizinischen Monitor/Monitorin oder klinischen Wissenschaftler/Wissenschaftlerin der Studie durchzuführen.)</li> <li>ii) Es besteht keine Notwendigkeit für eine immunsuppressive Behandlung mit Kortikosteroiden (<math>&gt; 10</math> mg/Tag Prednison-äquivalente) für mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung</li> <li>iii) Der Fall wird mit dem/der medizinischen Monitor/Monitorin oder klinischen Wissenschaftler/Wissenschaftlerin der Studie besprochen</li> </ul> </li> </ul> <p>2) Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Aktive Koinfektion mit <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) sowohl Hepatitis B als auch C (bestätigt durch nachweisbares HBV-Oberflächenantigen oder HBV-DNS und HCV-RNS) oder</li> <li>(2) Hepatitis-D-Infektion bei Patient:innen mit Hepatitis B</li> </ul> </li> <li>ii) Bekannter positiver HIV-Test oder bekannte AIDS-Erkrankung in der Anamnese<br/><u>Hinweis:</u> HIV-Tests müssen an Standorten durchgeführt werden, an denen dies lokal vorgeschrieben ist.</li> <li>iii) Aktive bakterielle oder Pilzinfektionen, die innerhalb einer Woche vor der Randomisierung eine systemische Behandlung erfordern</li> </ul> </li> <li>b) Signifikante kardiovaskuläre Beeinträchtigung, die durch Folgendes nachgewiesen wird: <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Unkontrollierter Bluthochdruck, definiert als systolischer Blutdruck <math>&gt; 150</math> mm Hg oder diastolischer Blutdruck <math>&gt; 90</math> mm Hg trotz optimaler medizinischer Behandlung</li> <li>ii) Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz mit NYHA-Klasse <math>&gt; 2</math></li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>iii) Aktive koronare Herzkrankheit, instabile oder neu diagnostizierte Angina pectoris oder Myokardinfarkt &lt; 6 Monate vor dem Screening</li> <li>iv) Herzrhythmusstörungen, die eine andere antiarrhythmische Therapie als Betablocker oder Digoxin beim Screening erfordern</li> <li>v) Herzklappenerkrankung mit CTCAE-Grad &gt; 2</li> <li>vi) Verlängerung des QTc-Intervalls (Fridericia-Formel) auf &gt; 480 ms bei 2 aufeinanderfolgenden EKG<br/><u>Hinweis:</u> Das Screening-EKG muss wiederholt werden, wenn das QTc &gt; 480 ms beträgt.</li> <li>c) Vorgeschichte von thrombotischen oder embolischen Ereignissen (außer HCC-Tumorthrombus) wie zerebrovaskulärer Unfall (einschließlich transitorischer ischämischer Attacken) oder Lungenembolie innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung</li> <li>d) Vorgeschichte von Blutungen/Blutungsereignissen mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> innerhalb von 8 Wochen vor der Randomisierung<br/><u>Hinweis:</u> Patient:innen mit einem Blutungsereignis, das ausschließlich auf studienbezogene Verfahren zurückzuführen ist (z. B. Biopsie), können zugelassen werden, wenn das Ereignis vor der Randomisierung nach Rücksprache mit dem/der medizinischen Monitor/Monitorin oder dem/der klinischen Wissenschaftler/Wissenschaftlerin von BMS behoben ist. Bei Blutungen aufgrund von Ösophagus- oder Magenvarizen siehe Ausschlusskriterium 1.f.</li> <li>e) Nicht heilende Wunden oder Hautgeschwüre in der Anamnese innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung</li> <li>f) Blutungsgefährdete Knochenbrüche in der Anamnese innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung</li> <li>g) Vorgeschichte eines größeren chirurgischen Eingriffs, einer offenen Biopsie oder einer schweren traumatischen Verletzung innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung oder Vorgeschichte kleinerer chirurgischer Eingriffe (z. B. Kernbiopsie) innerhalb 1 Woche vor der Randomisierung</li> <li>h) Vorgeschichte einer gastrointestinalen oder nicht-gastrointestinalen Fistel oder gastrointestinalen Perforation</li> <li>i) Vorherige Organ-Allotransplantation oder allogene Knochenmarktransplantation</li> <li>j) Interstitielle Lungenerkrankung, die symptomatisch ist oder die Erkennung und Behandlung einer vermuteten medikamentenbedingten Lungentoxizität</li> <li>k) Patient:innen, die keine Tabletten schlucken können oder eine intravenöse Ernährung benötigen oder Anzeichen eines Malabsorptionssyndroms oder einer anderen Erkrankung, die die gastrointestinale Absorption beeinträchtigt oder eine aktive Magengeschwürkrankheit aufweisen</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>l) Vorbestehende Schilddrüsenanomalie mit einer Schilddrüsenfunktion, die mit Medikamenten nicht im normalen Bereich gehalten werden kann</p> <p>m) Patient:innen mit einer aktiven, bekannten oder vermuteten Autoimmunerkrankung. Patient:innen mit Typ-1-Diabetes mellitus, einer Hypothyreose, die eine Hormonersatztherapie erfordert, und Hauterkrankungen (wie Vitiligo, Psoriasis oder Alopezie), die keine systemische Behandlung erfordern oder Erkrankungen, bei denen ohne einen externen Auslöser kein Wiederauftreten zu erwarten ist, dürfen teilnehmen.</p> <p>n) Patient:innen mit einer Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (&gt; 10 mg/Tag Prednison-äquivalent) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor Studienbeginn erfordert. Inhalative oder topische Steroide und Nebennierenersatzdosen &gt; 10 mg/Tag Prednisonäquivalent sind bei Abwesenheit einer aktiven Autoimmunerkrankung zulässig, mit Ausnahme der gemäß Ausschlusskriterium 2.m zulässigen.</p> <p>o) Eine weitere Krebserkrankung (während des Screenings vorhanden), die eine Behandlung erfordert oder eine Vorgeschichte früherer Malignität, die innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Randomisierung aktiv war<br/> <u>Hinweis:</u> Patient:innen mit einer Vorgeschichte von bösartigen Tumoren sind teilnahmeberechtigt, wenn die Behandlung mindestens 2 Jahre zuvor abgeschlossen wurde und keine Anzeichen einer Erkrankung vorliegen. Patient:innen mit einer Vorgeschichte von Basalzell-/Plattenepithelkarzinomen im Frühstadium oder nicht-invasiven oder in situ-Karzinomen, die zu irgendeinem Zeitpunkt einer definitiven Behandlung unterzogen wurden, sind ebenfalls teilnahmeberechtigt.</p> <p>p) Jede schwerwiegende oder unkontrollierte medizinische Störung, die nach Ansicht des/der Prüfarztes/Prüfärztin das mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung von Studienmedikamenten verbundene Risiko erhöhen, die Fähigkeit der Patient:innen zur Teilnahme an der Studientherapie beeinträchtigen oder die Interpretation der Studienergebnisse stören.<br/> <u>Hinweis:</u> Im Falle einer früheren SARS-CoV-2-Infektion müssen die Symptome vollständig abgeklungen sein und es dürfen nach Einschätzung des/der Prüfarztes/Prüfärztin (in Absprache mit dem/der medizinischen Monitor/Monitorin von BMS) keine Folgeschäden vorliegen, die den/die Patienten/Patientin einem höheren Risiko aussetzen würden, eine Studienhandlung zu erhalten.</p> <p>3) Vor-/Begleittherapie</p> <p>a) Patient:innen mit einer Vorgeschichte lebensbedrohlicher Toxizität im Zusammenhang mit einer früheren systemischen Krebstherapie, mit Ausnahme derjenigen, bei denen ein erneutes Auftreten mit Standardmaßnahmen unwahrscheinlich ist</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>b) Behandlung mit starken CYP3A4-Induktoren innerhalb einer Woche vor der Randomisierung, einschließlich Rifampicin (und seinen Analoga) oder Johanniskraut</p> <p>c) Verwendung von Antikoagulanzen wie Warfarin oder ähnlichen Wirkstoffen, die eine therapeutische INR-Überwachung erfordern<br/> <u>Hinweis:</u> Die Behandlung mit niedermolekularem Heparin ist zulässig.</p> <p>d) Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern (Aspirin in einer Dosis von <math>\geq 300</math> mg/Tag, Clopidogrel in einer Dosis von <math>\geq 75</math> mg/Tag)</p> <p>e) Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung<br/> <u>Hinweis:</u> Eine palliative Strahlentherapie zur Symptomkontrolle ist akzeptabel, wenn sie mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen wurde und keine zusätzliche Strahlentherapie für dieselbe Läsion geplant ist.</p> <p>f) Patient:innen, die innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung einen Lebend-/Abgeschwächten-Impfstoff erhalten haben (z. B. Varizellen, Zoster, Gelbfieber, Rotavirus, orale Polio und Masern, Mumps, Röteln). Wenn ein/eine Patient/Patientin vor dem Screening einen COVID-19-Impfstoff oder ein anderes Prüfpräparat zur Behandlung oder Vorbeugung von COVID-19 erhalten hat, muss die Aufnahme in die Studie verschoben werden, bis sich die biologische Wirkung des Impfstoffs oder des Prüfpräparats stabilisiert hat.</p> <p>g) Behandlung mit ergänzenden Medikamenten (z. B. pflanzliche Präparate oder traditionelle chinesische Medikamente) zur Behandlung der zu untersuchenden Krankheit innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung. Solche Medikamente sind zulässig, wenn sie als unterstützende Behandlung eingesetzt werden.</p> <p>4) Ergebnisse körperlicher Untersuchungen und Laboruntersuchungen</p> <p>a) Positiver Schwangerschaftstest</p> <p>b) Natriumspiegel im Serum <math>&lt; 130</math> mmol/l</p> <p>c) Kaliumspiegel im Serum <math>&lt; 3,5</math> mmol/l (Kaliumergänzungsmittel können verabreicht werden, um den Kaliumspiegel im Serum vor Studienbeginn wieder über diesen Wert zu bringen)</p> <p>d) Urinprotein <math>\geq 1</math> g/24 h<br/> <u>Hinweis:</u> Patient:innen mit <math>&gt; 1+</math> Proteinurie bei der Urinuntersuchung mittels Teststreifen müssen beim Screening einer quantitativen Beurteilung der Proteinurie (24-Stunden-Urinsammlung) unterzogen werden.</p> <p>5) Allergien und unerwünschte Arzneimittelwirkungen</p> <p>a) Bekannte oder vermutete Allergie gegen ein Studienmedikament oder einen der Bestandteile</p> <p>b) Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen monoklonalen Antikörper</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>6) Geschlecht und Reproduktionsstatus</p> <p>a) Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger sind oder stillen</p> <p>7) Weitere Ausschlusskriterien</p> <p>a) Gefangene oder Patient:innen, die unfreiwillig inhaftiert sind<br/><u>Hinweis:</u> Unter bestimmten Umständen kann eine inhaftierte Person als Patient/Patientin in die Studie eingeschlossen werden oder die Teilnahme fortsetzen. Es gelten strenge Bedingungen und die Zustimmung von BMS ist erforderlich.</p> <p>b) Patient:innen, die sich aufgrund einer psychiatrischen oder körperlichen (z. B. Infektionskrankheit) Erkrankung in Zwangseinweisung befinden</p> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien für diese Studie wurden sorgfältig geprüft, um die Sicherheit der Studienteilnehmer:innen zu gewährleisten und sicherzustellen, dass die Ergebnisse der Studie verwendet werden können. Es ist zwingend erforderlich, dass die Patient:innen alle Einschlusskriterien vollständig erfüllen.</p>   |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung  | <p>Randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie in 25 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Hongkong, Italien, Japan, Kanada, Südkorea, Neuseeland, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Singapur, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, USA [einschl. Puerto Rico])</p> <p>Aufgrund der politischen Krise zwischen der Ukraine und Russland wurden die 8 Standorte in Russland (mit 32 randomisierten Studienteilnehmer:innen) am 17.06.2022 geschlossen. Zu diesem Zeitpunkt wurden alle 17 russischen Studienteilnehmer:innen, die sich in Behandlung oder im Follow-up befanden, aus der Studie ausgeschlossen.</p>  |
| <b>5</b>          | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Die Patient:innen wurden randomisiert und erhielten eine offene Behandlung mit einer der folgenden Optionen:</p> <p><u>Nivolumab + Ipilimumab</u></p> <p>1) Kombinationsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab 1 mg/kg Körpergewicht + Ipilimumab 3 mg/kg Körpergewicht</li> <li>• Alle 3 Wochen an Tag 1 jedes Zyklus für bis zu 4 Zyklen</li> <li>• Nivolumab 30-minütige intravenöse Infusion; Ipilimumab 30-minütige intravenöse Infusion</li> </ul> <p>2) Monotherapiephase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab 480 mg</li> <li>• Monotherapie beginnt 3 Wochen nach der letzten Kombinationsdosis</li> <li>• Alle 4 Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit (es sei denn, eine Behandlung über das Fortschreiten der Erkrankung hinaus ist zulässig), inakzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einwilligung oder für eine maximale Behandlungsdauer von 2 Jahren</li> <li>• 30-minütige intravenöse Infusion</li> </ul> <p><u>Sorafenib/Lenvatinib</u></p> <p>1) Sorafenib</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 mg (2 Tabletten à 200 mg)</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zweimal täglich, oral bis zum Fortschreiten der Erkrankung (es sei denn, eine Behandlung über das Fortschreiten der Erkrankung hinaus ist zulässig), inakzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einwilligung</li> </ul> <p>2) Lenvatinib</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 mg (2 Kapseln à 4 mg) bei einem Körpergewicht &lt; 60 kg oder<br/>12 mg (3 Kapseln à 4 mg) bei einem Körpergewicht ≥ 60 kg</li> <li>• Einmal täglich, oral bis zum Fortschreiten der Erkrankung (es sei denn, eine Behandlung über das Fortschreiten der Erkrankung hinaus ist zulässig), inakzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einwilligung</li> </ul> <p>Eine Dosissteigerung oder -reduzierung für Nivolumab und/oder Ipilimumab war nicht zulässig. Die Verabreichung von Nivolumab und/oder Ipilimumab durfte verzögert oder eingestellt werden. Für die Einstellung der Behandlung mit Nivolumab und Ipilimumab wurden separate Bewertungen vorgenommen. Wenn während der Kombinationsphase die Kriterien für die Einstellung der Behandlung mit Ipilimumab erfüllt waren, aber nicht für Nivolumab, durften die Patient:innen die Behandlung mit Nivolumab 480 mg als Monotherapie fortsetzen, während Ipilimumab abgesetzt wurde.</p> <p>Die Dosierungen von Sorafenib oder Lenvatinib durften reduziert, unterbrochen oder abgesetzt werden. Erste Dosisreduktionen von Sorafenib auf 400 mg einmal täglich und von Lenvatinib auf 4 mg (bei einem Körpergewicht &lt; 60 kg) bzw. 8 mg (bei einem Körpergewicht ≥ 60 kg) waren zulässig. Zusätzliche Dosisreduktionen von Sorafenib oder Lenvatinib gemäß den jeweiligen lokalen Fachinformationen oder lokal zugelassenen Produktetiketten waren zulässig.</p> |
| 6                 | Zielkriterien  |  |
| 6a                | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der prüfenden Person) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><b>Ziele und Endpunkte</b></p> <p>1) Primär<br/>Vergleich des OS von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib<br/>OS, definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes (unabhängig von der Todesursache)</p> <p>2) Sekundär</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der ORR [bewertet durch einen BICR gemäß RECIST Version 1.1] von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib bei allen Patient:innen, die keine vorherige Systemtherapie erhalten haben<br/>ORR, definiert als Anteil der Patient:innen, deren BOR ein bestätigtes CR oder PR ist</li> <li>• Bewertung der DOR [bewertet durch einen BICR gemäß RECIST Version 1.1] von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib bei allen Patient:innen, die keine vorherige Systemtherapie erhalten haben</li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>DOR, definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten CR oder PR bis zum ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der krebsbedingten Symptombelastung bei Patient:innen, die randomisiert Nivolumab + Ipilimumab oder Sorafenib/Lenvatinib erhielten</li> </ul> <p>Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einer klinisch bedeutsamen Abnahme der FACT-HCS des FACT-Hep</p> <p>3) Explorativ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib</li> </ul> <p>Inzidenz von UE, SUE, Todesfällen und Laboranomalien bei allen behandelten Patient:innen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des PFS [bewertet durch einen BICR gemäß RECIST Version 1.1] von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib</li> </ul> <p>PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der TTP [bewertet durch einen BICR gemäß RECIST Version 1.1] von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib bei allen randomisierten Patient:innen</li> </ul> <p>TTP, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung von DCR, DDC und TTR [bewertet durch einen BICR gemäß RECIST Version 1.1] von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib bei allen randomisierten Patient:innen</li> </ul> <p>DCR, definiert als Anteil der Patient:innen, die ein BOR von CR, PR, SD oder nicht-CR/nicht-PD haben</p> <p>DDC, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Tumorprogression oder Tod jeglicher Ursache bei Patient:innen, deren BOR ein CR, PR, SD oder nicht-CR/nicht-PD ist</p> <p>TTR, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten bestätigten CR oder PR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Antitumoraktivität von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib auf der Grundlage der Ergebnisse des BICR unter Verwendung der modifizierten RECIST</li> </ul> <p>ORR, DCS, DOR, PFS, TTP, TTR, DDC wie zuvor definiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Antitumoraktivität von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib auf der Grundlage der Bewertung durch den/die Prüfarzt/Prüfärztin (gemäß RECIST Version 1.1)</li> </ul> <p>ORR, DCS, DOR, PFS, TTP, TTR, DDC wie zuvor definiert</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des OS bei Patient:innen mit intrahepatischer vs. extrahepatischer Progression für Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib<br/>OS wie zuvor definiert</li> <li>• Bewertung des OS bei Patient:innen, die mit Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib behandelt wurden, mit einem AFP zu Baseline von &lt; 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml<br/>OS wie zuvor definiert</li> <li>• Analyse von Biomarkern im Tumor (d. h. PD-L1) und im peripheren Blut zur Bewertung des Zusammenhangs mit der klinischen Wirksamkeit und/oder dem Auftreten von Nebenwirkungen<br/>Korrelation ausgewählter Biomarker mit Wirksamkeitsendpunkten (OS, ORR, PFS, TTP)<br/>HBV-DNS- und HCV-RNS-Proben für das Management von virologischen Durchbrüchen</li> <li>• Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Tumorentzündungen und klinischen Wirksamkeitsmaßen für Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib<br/>Korrelation von Biomarkern der Inflammation mit Wirksamkeitsendpunkten (OS, ORR, PFS, TTP)</li> <li>• Charakterisierung der PK von Nivolumab + Ipilimumab als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem HCC<br/>PK-Parameter, Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen ausgewählten PK-Messungen von Exposition und Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkten, falls möglich</li> <li>• Charakterisierung der Immunogenität von Nivolumab + Ipilimumab als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem HCC<br/>Inzidenz von Anti-Nivolumab- und Anti-Ipilimumab-Antikörperspiegeln und ihr möglicher Zusammenhang mit Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkten</li> <li>• Bewertung der krebsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen (unter Verwendung des FACT-Hep) von Nivolumab + Ipilimumab und Sorafenib/Lenvatinib<br/>Veränderung gegenüber Baseline und Anteil der Patient:innen ohne signifikante symptomatische Verschlechterung basierend auf den Gesamt- und Subskalenwerten des FACT-Hep</li> <li>• Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patient:innen anhand des EQ-5D-Index und der VAS<br/>Veränderung gegenüber dem Baseline und Zeit bis zur Verschlechterung, gemessen anhand des EQ-5D-Index und der VAS</li> <li>• Charakterisierung der Wahrnehmung der Patient:innen in Bezug auf die Verträglichkeit der Behandlung<br/>Auswahl von Elementen aus den PRO-CTCAE und dem FACT-Hep</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bewertung der Auswirkungen des serologischen SARS-CoV-2-Status auf Patient:innen mit fortgeschrittenem HCC, die eine Studienbehandlung erhalten und Unterstützung bei Anfragen von Gesundheitsbehörden</li> </ul> <p>SARS-CoV-2-Serologie von Serumproben, die zu Baseline und während der Studie entnommen wurden sowie eine mögliche Assoziation zwischen diesen Messungen und ausgewählten Endpunkten (Sicherheit, Wirksamkeit und/oder Biomarker)</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Bildgebende Untersuchungen (CT oder MRT) sollten 9 Wochen (+/- 1 Woche) nach der Randomisierung, zu Woche 16 (+/- 1 Woche), dann alle 8 Wochen (+/- 1 Woche) bis zu 48 Wochen erfolgen und anschließend alle 12 Wochen (+/- 1 Woche) bis zum Fortschreiten der Krankheit, dem Abbruch der Behandlung (einschließlich der Behandlung über den Progress hinaus) oder dem Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was später eintritt. Nachuntersuchungen waren für 30 Tage (+/- 7 Tage) und 100 Tage (+/- 7 Tage) nach der letzten Dosis geplant und umfassten die Bewertung von Nebenwirkungen und die Erfassung von patientenberichteten Endpunkten. Für das Follow-up des OS wurden die Studienteilnehmer:innen alle 3 Monate entweder telefonisch oder persönlich kontaktiert. Bei Patient:innen, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung gemäß Bildgebung abbrechen, wurden weiterhin Tumorbewertungen durchgeführt (sofern klinisch möglich).</p> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Es fanden keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn statt.   |
| <b>7</b>          | Fallzahl  |  |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                             | <p>Die Bestimmung der Stichprobengröße dieser Studie basiert auf einem OS-Vergleich zwischen Patient:innen, die auf eine Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab oder eine Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib (nach Wahl des/der Prüfarztes/Prüfärztin) randomisiert wurden. Bei insgesamt 650 Patient:innen, die im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert werden, wird eine Power von ca. 87 % für ein durchschnittliches HR von 0,74 (Intervention vs. Kontrolle) mit einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,05 erreicht. Die Bestimmung der Stichprobengröße basiert auf einer Simulation mit EAST v6.4.1.</p> <p><u>Allgemeine Annahmen</u></p> <p>Für das OS in jedem Behandlungsarm wird eine stückweise exponentielle Verteilung angenommen. Die Überlebensdaten von Lenvatinib aus der Studie LEAP-002 wurden als die relevantesten für Sorafenib/Lenvatinib (gemäß der ursprünglichen Protokollannahme, dass alle Patient:innen Lenvatinib erhalten) betrachtet. Basierend auf den Daten der Studie LEAP-002 wird ein stückweise exponentielles Modell angenommen. Das mediane OS unter Sorafenib/Lenvatinib beträgt etwa 19 Monate. Das angestrebte durchschnittliche HR von 0,74 für Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Sorafenib/Lenvatinib wird als zweiteilige HR mit einem verzögerten Effekt eines HR von 1 in den ersten 15 Monaten gefolgt von</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>einem konstanten HR von 0,6 danach modelliert. Das mediane OS unter Nivolumab + Ipilimumab beträgt etwa 23 Monate.</p> <p>Die folgenden Annahmen wurden für die voraussichtliche Abbrecherquote unter Verwendung interner Daten getroffen: Die Abbrecherquote pro Monat wird in jedem Arm während der ersten 6 Monate auf 0,006, während der zweiten 6 Monate auf 0,002 und danach auf 0,0001 geschätzt.</p> <p><u>Bestimmung der Stichprobengröße für OS</u></p> <p>Basierend auf Simulationen unter den oben genannten Annahmen werden etwa 650 Patient:innen randomisiert und beobachtet, bis mindestens 520 OS-Ereignisse eingetreten sind, um eine Power von 87 % für eine durchschnittliche HR von 0,74 mit einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,05 zu erreichen. Dies berücksichtigt ein sequenzielles Testverfahren mit einer Interimsanalyse und einer finalen Analyse. Die Interimsanalyse wird durchgeführt, wenn 80 % der OS-Ereignisse beobachtet wurden. Die Alpha-Aufteilung für die Interimsanalyse und die finale Analyse basiert auf einer Alpha-Spening-Funktion nach dem Ansatz von Lan-DeMets unter Verwendung einer Stoppgrenze nach O'Brien-Fleming zur Kontrolle des zweiseitigen Typ-I-Gesamtfehlers von 5 %. Die Stoppgrenze hängt von der tatsächlichen Anzahl der Todesfälle zum Zeitpunkt der Interimsanalyse und der finalen Analyse ab.</p> |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Eine formelle Interimsanalyse für das OS war geplant, nachdem 416 Todesfälle beobachtet wurden, was etwa 47 Monate nach der Randomisierung des/der ersten Patient/Patientin erwartet wurde. Auf Basis der Interimsanalyse war ein frühzeitiger Abbruch aufgrund von Überlegenheit möglich. Zusätzlich zu der formell geplanten Interimsanalyse für OS hatte das DMC Zugang zu regelmäßigen, nicht verblindeten Zwischenberichten über Wirksamkeit und Sicherheit, um eine Risiko-Nutzen-Bewertung zu ermöglichen.  |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  |  |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | Computergenerierter (IRT) Randomisierungsplan  |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | <p>Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer IRT durchgeführt. Patient:innen, die alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab oder auf eine Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib (Auswahl nach Ermessen des/der Prüfarztes/Prüfärztin) randomisiert, stratifiziert nach den folgenden Stratifizierungsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ätiologie (HBV vs. HCV vs. nicht infiziert)</li> <li>• MVI und/oder EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden)</li> <li>• AFP zu Baseline (&lt; 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml)</li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
| <b>9</b>          | Randomisierung,<br>Geheimhaltung der<br>Behandlungsfolge<br>(allocation concealment)<br><br>Durchführung der<br>Zuteilung (z. B.<br>nummerierte Behälter;<br>zentrale<br>Randomisierung per<br>Fax/Telefon), Angabe,<br>ob Geheimhaltung bis<br>zur Zuteilung<br>gewährleistet war | Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IRT.   |
| <b>10</b>         | Randomisierung,<br>Durchführung<br><br>Wer hat die<br>Randomisierungsliste<br>erstellt, wer nahm die<br>Probanden/Patienten in<br>die Studie auf und wer<br>teilte die<br>Probanden/Patienten den<br>Gruppen zu?   | Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IRT. Patient:innen, die alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab oder auf eine Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib (Auswahl nach Ermessen des/der Prüfarztes/Prüfärztin) randomisiert.  |
| <b>11</b>         | Verblindung  |  |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden/<br>Patienten und/oder b)<br>diejenigen, die die<br>Intervention/<br>Behandlung<br>durchführten, und/oder<br>c) diejenigen, die die<br>Zielgrößen beurteilten,<br>verblindet oder nicht<br>verblindet, wie wurde<br>die Verblindung<br>vorgenommen?         | <p>a) Die eingeschlossenen Patient:innen waren nicht verblindet</p> <p>b) Die Mitarbeitenden der Studienzentren waren nicht verblindet, was die Behandlungszuordnung anging. Das Personal, das die PD-L1-Tests durchführte, war während der Durchführung der Studie für die Zuordnung der einzelnen Patient:innen zu den Behandlungsarmen jedoch verblindet.</p> <p>c) Um Verzerrungen zu vermeiden und die Wirksamkeit und Sicherheit objektiv zu bewerten, erstellte ein externer unabhängiger Statistiker Zusammenfassungen der unverblindeten aggregierten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für die DMC-Überprüfung.</p> <p>Darüber hinaus erfolgt die Tumorbewertung in dieser Studie durch einen BICR; bestimmte Endpunkte (Tumoransprechen einschließlich ORR und PFS) werden auf Basis der durch den BICR bewerteten Parameter ausgewertet. Das BICR-Gremium bleibt für die Behandlungszuordnung der Patient:innen verblindet. Eine BICR-Überprüfung der Tumorbilder erfolgte fortlaufend verblindet für den Behandlungsarm, die klinischen Daten und die Bewertung der eingereichten Bilder durch die prüfende Person. Alle Behandlungsentscheidungen der Studie basieren auf der Bewertung der Tumorbilder durch den/die Prüfarzt/Prüfärztin und nicht auf der Bewertung gemäß BICR</p> <p>Der Sponsor (BMS) blieb für alle aggregierten Analysen nach Behandlungsarm (bis diese Interimsanalyse durchgeführt wurde) und für die für das DMC durchgeführten Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen verblindet.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 11b               | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen               | Nicht zutreffend.   |
| 12                | Statistische Methoden   |   |
| 12a               | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p><b>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</b></p> <p>Das OS wird zwischen den beiden Behandlungsarmen bei der Interims- und finalen Analyse anhand eines zweiseitigen Log-Rank-Test verglichen, stratifiziert nach Ätiologie (viral bedingtes HCC vs. nicht viral bedingtes HCC), MVI und/oder EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden) und AFP zu Baseline (&lt; 400 ng/ml oder ≥ 400 ng/ml). Das HR mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger Variable bestimmt. Die Kaplan-Meier-Kurven für jeden Behandlungsarm wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die zweiseitigen 95 %-KI für das mediane OS wurden nach der Methode vom Brookmeyer und Crowley (unter Verwendung einer Log-Log-Transformation) berechnet. Die OS-Raten zu festgelegten Zeitpunkten (z. B. 6, 12, 18 Monate, je nach Mindestnachbeobachtungszeit) werden mit zugehörigen 95 %-KI dargestellt.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p><u>Objektive Ansprechrate gemäß BICR</u></p> <p>Die ORR wurde zwischen den beiden Behandlungsarmen unter Verwendung eines zweiseitigen stratifizierten CMH-Tests verglichen, nachdem die Überlegenheit im OS nachgewiesen wurde.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens gemäß BICR</u></p> <p>Die DOR in den Behandlungsarmen unter den Respondern (d. h. Patient:innen mit bestätigtem PR oder CR) wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst und grafisch dargestellt. Die mediane DOR mit zugehörigem zweiseitigen 95 %-KI wurde berechnet.</p> <p><u>Zeit bis zur Symptomverschlechterung gemäß FACT-HCS</u></p> <p>Die TTSD wurde zwischen den Behandlungsarmen unter Verwendung eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen, nachdem die Überlegenheit in OS und ORR nachgewiesen wurde.</p> |
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen       | <p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p> <p>Die UE wurden gemäß MedDRA Version 26.1 kodiert und mittels deskriptiver Statistik unter Verwendung von NCI-CTCAE Version 5.0 für alle behandelten Patient:innen nach Behandlungsarm dargestellt.</p> <p><b>Patientenberichtete Endpunkte</b></p> <p>Es wurden deskriptive Analysen der FACT-Hep-, EQ-5D- und PRO-CTCAE-Daten nach Behandlungsarm durchgeführt.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p><u>Zeit bis zur Symptomverschlechterung gemäß FACT-Hep</u></p> <p>Für den Endpunkt TTSD wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Tod und Progression als Symptomverschlechterung gewertet wurde.</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Für den Endpunkt OS wurde eine Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei der ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell verwendet wurde. Des Weiteren wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Patient:innen aus Russland von der Analyse ausgeschlossen wurden. Der Grund hierfür ist, dass BMS im Mai 2022 beschlossen hat, aufgrund des politischen Konflikts zwischen der Ukraine und Russland keine Studien mehr in Russland durchzuführen, da die logistischen Herausforderungen aufgrund des Konflikts immer größer wurden.</p> <p><b>Weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung eines Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach MVI und/oder EHS gemäß CRF sowie Ätiologie und AFP zu Baseline gemäß Zentrallabor anstatt gemäß IRT. Es wird das HR mit zugehörigem 95 %-KI berechnet. Diese Analyse wird nur durchgeführt, sofern mindestens ein Stratifizierungsfaktor der Randomisierung gemäß IRT bei mindestens 10 % der Patient:innen nicht mit dem CRF oder den Angaben des Zentrallabors übereinstimmen.</li> <li>• Verwendung eines unstratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Verwendung eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells. Das HR mit zugehörigem 95 %-KI wird berechnet.</li> <li>• Um die Hypothese der proportionalen Hazards im Cox-Regressionsmodell zu überprüfen, wird zusätzlich zur Behandlung eine zeitabhängige Variable, definiert als Zeitinteraktion, in das Modell aufgenommen. Diese Interaktion zwischen Behandlung und Zeit ist definiert als das Produkt der Behandlungszuweisung und der nicht fehlenden binären zeitabhängigen Variablen, die angibt, ob die Überlebenszeit größer oder gleich X Monaten ist. Ein p-Wert &lt; 0,1 des zweiseitigen Wald-Chi-Quadrat-Tests kann auf einen möglicherweise nicht konstanten Behandlungseffekt hinweisen. Wenn der p-Wert der Wechselwirkung zwischen Behandlung und Zeit kleiner als 0,1 ist oder wenn die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven auf eine verzögerte Trennung der Kurven hinweist, werden die folgenden Analysen durchgeführt, um den Behandlungseffekt unter Berücksichtigung des verzögerten Effekts aufzuzeigen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verwendung eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit einer zeitabhängigen Kovariate zur separaten Berechnung der HR mit zugehörigen 95 %-KI getrennt für den Zeitraum vor und nach der Trennung der Kaplan-Meier-Kurven.</li> <li>○ Verwendung eines unstratifizierter Max-Combo-Test für den Vergleich der Überlebenszeit zwischen den Behandlungsarmen. Das HR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert wird berichtet.</li> <li>○ Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den Behandlungsarmen anhand der Differenz in den RMST zum Zeitpunkt des klinischen Cutoff. Die Differenz in den RMST mit zugehörigem zweiseitiges 95 %-KI wird berichtet.</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Der Einfluss von Baseline-Werten und demografischen Merkmalen auf den Behandlungseffekt wird durch explorative Subgruppenanalysen untersucht. Das mediane OS basierend auf der Kaplan-Meier-Methode mit zugehörigem zweiseitigen 95 %-KI wird für die folgenden Subgruppen berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 65, 65 - &lt; 75, 75 - &lt; 85, ≥ 65, ≥ 75, ≥ 85)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Abstammung (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, eingeborene Hawaiianer oder andere Pazifikbewohner, asiatisch [asiatisch-indisch, chinesisches, japanisch, andere Asiaten], andere)</li> <li>• Region (Nordamerika, Europa, Asien, Rest der Welt)</li> <li>• ECOG-PS (0, 1)</li> <li>• Child-Pugh-Score (5, 6)</li> <li>• Ätiologie gemäß Zentrallabor (HBV, HCV, nicht infiziert)</li> <li>• MVI (vorhanden vs. nicht vorhanden)</li> <li>• EHS (vorhanden vs. nicht vorhanden)</li> <li>• MVI und/oder EHS laut CRF (vorhanden vs. nicht vorhanden)</li> <li>• AFP zu Baseline (&lt; 200 ng/ml, ≥ 200 ng/ml; &lt; 400 ng/ml, ≥ 400 ng/ml)</li> <li>• PD-L1-TPS-Status (&lt; 1 %, ≥ 1 %)</li> <li>• PD-L1-CPS-Status (&lt; 1, ≥ 1; &lt; 5, ≥ 5; &lt; 10, ≥ 10)</li> <li>• BCLC-Stadium zu Baseline (0/A, B, C/D)</li> </ul> <p>Für jede Kategorie der oben aufgeführten Subgruppen wird das HR mit zugehörigem 95 %-KI berechnet und gemeinsam in einem Forest-Plot dargestellt, sofern die Anzahl der Patient:innen in der Subgruppenkategorie &gt; 10 ist.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Für jegliche UE, UE die mit den Studienmedikationen assoziiert sind sowie SOC und PT werden folgende Subgruppenanalysen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 65, ≥ 65 - &lt; 75, ≥ 75 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Abstammung</li> <li>• Region (Nordamerika, Europa, Asien, Rest der Welt)</li> </ul> |
| <b>Resultate</b>  |   |   |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) |   |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung                              | <p>a) Randomisiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab + Ipilimumab: N = 335</li> <li>• Sorafenib/Lenvatinib: N = 333</li> </ul> <p>b) Behandelt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab + Ipilimumab: N = 332</li> <li>• Sorafenib/Lenvatinib: N = 325</li> </ul>  |

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

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   | gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sorafenib 400 mg: N = 50</li> <li>○ Lenvatinib 8 mg: N = 62</li> <li>○ Lenvatinib 12 mg: N = 213</li> </ul> c) Auswertung der primären Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab + Ipilimumab: N = 335</li> <li>• Sorafenib/Lenvatinib: N = 333</li> </ul>   |
| <b>13b</b>        | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen  | Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle (Abbildung 4-17)  |
| <b>14</b>         | Aufnahme/ Rekrutierung  |  |
| <b>14a</b>        | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Rekrutierung erfolgte vom 30.09.2019 bis zum 30.09.2021</li> <li>• Erster/erste Patient/Patientin randomisiert am 06.01.2020</li> <li>• Letzter/letzte Patient/Patientin randomisiert am 8.11.2021</li> <li>• Datenschnitt der finalen Analyse am 31.01.2024</li> <li>• Datenbankschluss am 28.02.2024</li> </ul>         |
| <b>14b</b>        | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde   | Das Ende der Studie ist definiert als der letzte Besuch oder das geplante Verfahren, das im Aktivitätenplan für den/die letzten/letzte Patienten/ Patientin aufgeführt ist. Der Abschluss der Studie ist definiert als das endgültige Datum, an dem Daten für den primären Endpunkt erhoben wurden oder voraussichtlich erhoben werden, falls dies nicht dasselbe ist. |

a: nach CONSORT 2010.

AFP: Alpha-Fetoprotein; AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BICR: Blinded Independent Central Review; BMS: Bristol-Myers Squibb; BOR: Beste Gesamtansprechen; CCC: Cholangiokarzinom; CR: Komplettes Ansprechen; CrCl: Kreatinin-Clearance; CRF: Case Report Form; CT: Computertomografie; CTCAE v5: Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 5; DCR: Krankheitskontrollrate; DDC: Dauer der Krankheitskontrolle; DMC: Data Monitoring Committee; DNS: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer der Ansprechrate; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EHS: Extrahepatische Manifestation; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-3L: European Quality of Life Group 5 Dimensions Quality-of-Life 3-Level Version; FACT-Hep: Functional Assessment of Cancer Therapy; FFPE: Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCG: Humanes Choriongonadotropin; HCS: Hepatobiliary Cancer Subscale; HCV: Hepatitis-C-Virus; Hep: Hepatobiliary; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HR: Hazard Ratio; IEC: Independent Ethics Committee; IgG: Immunglobulin G; INR: International Normalized Ratio; IO: Immunonkologika; IRB: Institutional Review Board; IRT: Interaktive Antworttechnologie; KM: Kaplan-Meier; MRT: Magnetresonanztomografie; MVI: Vaskuläre Invasion; NCI: National Cancer Institute; NYHA: New York Heart Association; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: Progrediente Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcome Version of the Common Term Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RMST: Restricted Mean Survival Time; RNS: Ribonukleinsäure; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; SD: Stabile Erkrankung; SOC: System Organ Class; TPS: Tumor Proportion Score; TTP: Zeit bis zur Progression; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; TTSD: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome; ULN: Upper limit of normal; VAS: Visuelle Analogskala; WBC: Weiße Blutkörperchen

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

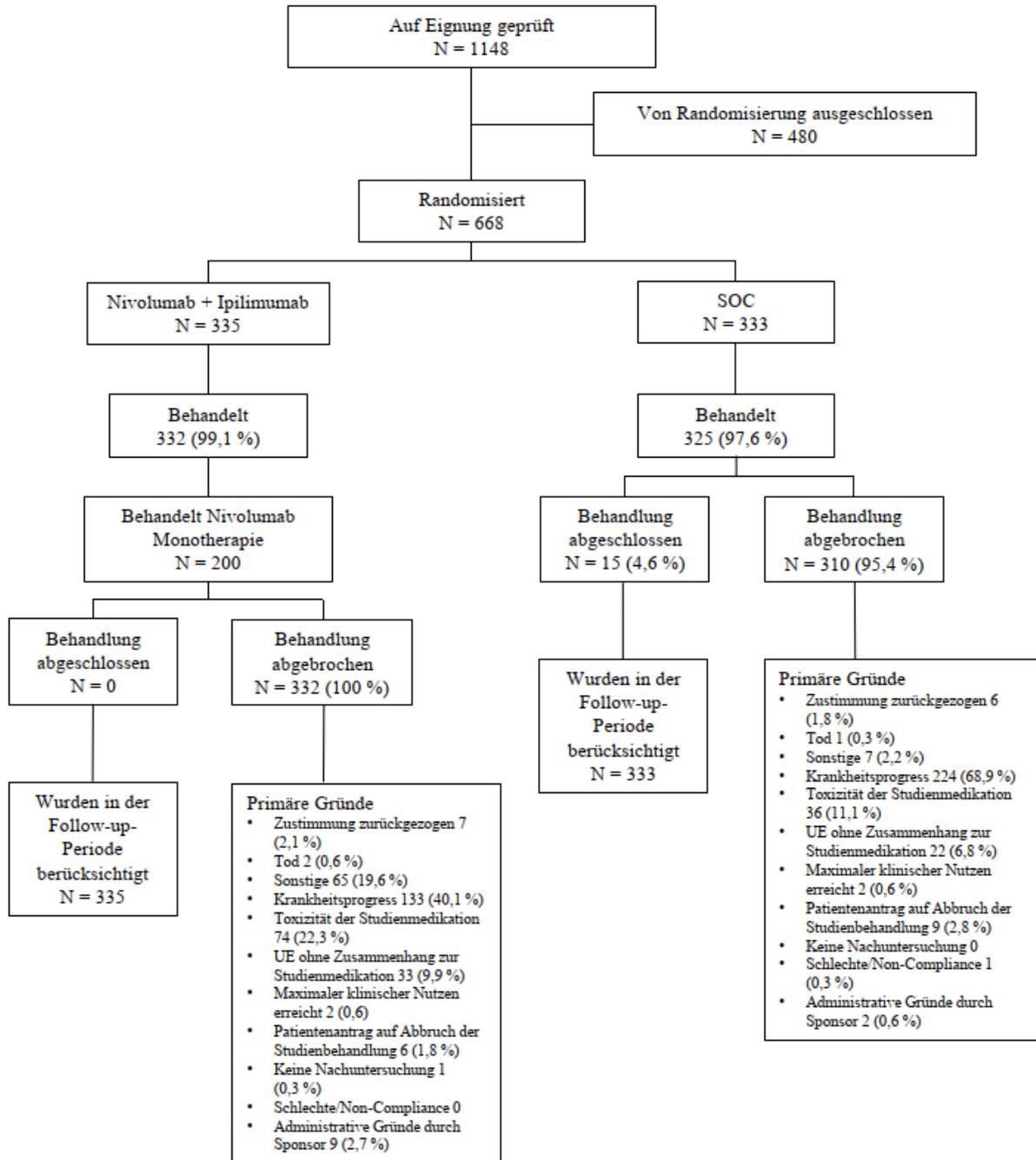


Abbildung 4-17 (Anhang): Patientenfluss in der Studie CA209-9DW – Datenschnitt vom 31.01.2024

**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 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-9DW

**Studie: CA209-9DW**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle   | Kürzel |
|---|--------|
| Clinical Protocol CA209-9DW: A Randomized, Multi-center, Phase 3 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab Compared to Sorafenib or Lenvatinib as First-Line Treatment in Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma                       | CSP    |
| Primary Clinical Study Report for Study CA209-9DW: A Randomized, Multi-Center, Phase 3 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab Compared to Sorafenib or Lenvatinib as First-Line Treatment in Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma | CSR    |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie, d. h. die Patient:innen und die Prüfärzt:innen waren während der Studie nicht gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie, d. h. die Patient:innen und die Prüfärzt:innen waren während der Studie nicht gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung der Patient:innen in die Studie CA209-9DW wurde zentral unter Verwendung einer IRT durchgeführt, sodass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war. Weder die Patient:innen noch die Prüffärzt:innen waren gegenüber der Behandlung verblindet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Trotz fehlender Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für die Studie CA209-9DW als niedrig eingestuft. Der Einfluss der fehlenden Verblindung wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

**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:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem Endpunkt OS handelt es sich um einen Endpunkt, der eindeutig zu bestimmen ist und objektiv erhoben wird, sodass eine Verzerrung trotz des offenen Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. In der Auswertung wurden alle Patient:innen berücksichtigt, die randomisiert wurden. Demzufolge ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Feststellung einer Progression erfolgte jedoch mittels bildgebender Verfahren durch einen BICR gemäß RECIST Version 1.1, sodass eine Verzerrung ausgeschlossen werden kann.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen Endpunkt, der anhand objektiver Parameter erhoben und durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium (BICR) bewertet wurde, sodass eine Verzerrung trotz des offenen Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. In der Auswertung wurden alle Patient:innen berücksichtigt, die randomisiert wurden. Demzufolge ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Bewertung des Tumoransprechens erfolgte jedoch mittels bildgebender Verfahren durch einen BICR gemäß RECIST Version 1.1, sodass eine Verzerrung ausgeschlossen werden kann.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem Endpunkt Tumoransprechen handelt es sich um einen Endpunkt, der anhand objektiver Parameter erhoben und durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium (BICR) bewertet wurde, sodass eine Verzerrung trotz des offenen Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. In der Auswertung der ORR wurden alle Patient:innen berücksichtigt, die randomisiert wurden. Demzufolge ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen 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:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da die Patient:innen der Studie CA209-9DW nicht verblindet waren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung der EQ-5D VAS durch die Patient:innen hatte. In der Auswertung wurden alle Patient:innen berücksichtigt, die randomisiert wurden. Demzufolge ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Rücklaufquoten lagen über den Erhebungszeitraum hinweg bei  $\geq 70\%$  (siehe Anhang 4-G). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep****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:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da die Patient:innen der Studie CA209-9DW nicht verblindet waren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung des FACT-Hep durch die Patient:innen hatte. In der Auswertung wurden alle Patient:innen berücksichtigt, die randomisiert wurden. Demzufolge ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Rücklaufquoten lagen über den Erhebungszeitraum hinweg bei  $\geq 70\%$  (siehe Anhang 4-G). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Hep wird aufgrund der fehlenden Verblindung 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:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da die Patient:innen der Studie CA209-9DW nicht verblindet waren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Erfassung und die Kategorisierung der UE hatte, wenngleich dies für schwere UE und SUE aufgrund der objektiven Kriterien für diese Ereignisse als unwahrscheinlich betrachtet wird. In der Auswertung wurden alle Patient:innen berücksichtigt, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Demzufolge ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE wird aufgrund der fehlenden Verblindung 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Anhang 4-G: Ergänzende Analysen**

Ergänzende Analysen für die Studie CA209-9DW sind separat im Dokument 2025-06-12\_Modul4ZB\_Nivolumab\_Anhang-4G aufgeführt.