

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 Z

*Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder
metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-
Reparatur-Defizienz oder hoher
Mikrosatelliteninstabilität*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	12
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.....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	25
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	26
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	31
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	31
4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	48
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	49
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	51
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	65

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	66
4.3.1.3.1	Endpunkte	67
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	122
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	128
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	129
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	129
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	129
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	129
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	130
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	132
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	133
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	134
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	135
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	135
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	135
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	136
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	136
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	137
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	138
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	138
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	139
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	143
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	144
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	144
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	144
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	144
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	144
4.6	Referenzliste.....	146
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		148
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		154
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		156
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		157
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		164
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		190

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	14
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus der Studie CA209-8HW	16
Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens	22
Tabelle 4-4: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens	22
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CA209-8HW)	57
Tabelle 4-13: Behandlungsstatus der Studienteilnehmenden – Studie CA209-8HW.....	60
Tabelle 4-14: Behandlungsdauer – Studie CA209-8HW	61
Tabelle 4-15: Beobachtungsdauer – Studie CA209-8HW	61
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität	71
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in der Studie CA209-8HW	72
Tabelle 4-20: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-8HW.....	73
Tabelle 4-21: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität aus der Studie CA209-8HW – Todesfälle.....	74
Tabelle 4-22: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität aus der Studie CA209-8HW – Zusatzanalyse: PFS gemäß BICR	75

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS in der Studie CA209-8HW	78
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS in der Studie CA209-8HW	79
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209-8HW	81
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209-8HW	82
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 in der Studie CA209-8HW	88
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 in der Studie CA209-8HW	89
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209-8HW	101
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209-8HW	102
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CR29 in der Studie CA209-8HW	107
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CR29 in der Studie CA209-8HW	108
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit in der Studie CA209-8HW	112
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Verträglichkeit in der Studie CA209-8HW	113
Tabelle 4-35: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie CA209-8HW – UE-Hauptkategorien.....	114
Tabelle 4-36: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie CA209-8HW – Häufige UE nach SOC und PT	115
Tabelle 4-37: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie CA209-8HW – Schwere UE nach SOC und PT	117
Tabelle 4-38: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie CA209-8HW – Häufige SUE nach SOC und PT	118
Tabelle 4-39: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie CA209-8HW – Zum Therapieabbruch führende UE nach SOC und PT	119
Tabelle 4-40: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	123
Tabelle 4-41: Liste der eingeschlossenen Studien	128
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	130
Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	130
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	130

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	131
Tabelle 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	131
Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	133
Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	134
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	134
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	134
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	136
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen	136
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus der Studie CA209-8HW	141
Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	144
Tabelle 4-55 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – RCT.....	149
Tabelle 4-56 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – RCT	150
Tabelle 4-57 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in CENTRAL – RCT.....	152
Tabelle 4-58 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – RCT	154
Tabelle 4-59 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU-CTR – RCT..	155
Tabelle 4-60 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister ICTRP – RCT.....	155
Tabelle 4-61 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ClinicalTrials.gov.....	157
Tabelle 4-62 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EU-CTR	160
Tabelle 4-63 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ICTRP	161
Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-8HW.....	165
Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-8HW	191

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Abbildung 4-2: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität aus der Studie CA209-8HW – Kaplan-Meier-Plot zum PFS gemäß BICR, insgesamt	76
Abbildung 4-3: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität aus der Studie CA209-8HW – Kaplan-Meier-Plot zum PFS gemäß BICR, Patient:innen mit zentral bestätigter MSI-H/dMMR	77
Abbildung 4-4: Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung	80
Abbildung 4-5: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Fatigue“	83
Abbildung 4-6: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Übelkeit und Erbrechen“	83
Abbildung 4-7: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Schmerzen“	84
Abbildung 4-8: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Dyspnoe“	84
Abbildung 4-9: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Schlaflosigkeit“	85
Abbildung 4-10: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Appetitminderung“	85
Abbildung 4-11: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Obstipation“	86
Abbildung 4-12: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Diarrhoe“	86
Abbildung 4-13: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Häufiger Harndrang“	90
Abbildung 4-14: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Blut und Schleim im Stuhl“	91
Abbildung 4-15: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Häufiger Stuhlgang“	91
Abbildung 4-16: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Unkontrollierbarer Harndrang“	92
Abbildung 4-17: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Schmerzen beim Wasserlassen“	92

Abbildung 4-18: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Bauchschmerzen“	93
Abbildung 4-19: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Schmerzen im Analbereich“.....	93
Abbildung 4-20: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Blähungen“	94
Abbildung 4-21: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Trockener Mund“	94
Abbildung 4-22: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Haarverlust“	95
Abbildung 4-23: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Geschmacksstörungen“	95
Abbildung 4-24: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Darmgasentweichungen“ ...	96
Abbildung 4-25: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Unkontrollierbarer Stuhl drang“.....	96
Abbildung 4-26: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Wunde Hautstellen“	97
Abbildung 4-27: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Peinlichkeitsempfinden“	97
Abbildung 4-28: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Probleme bei der Stomapflege“	98
Abbildung 4-29: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Sexuelle Beschwerden (Männer)“	98
Abbildung 4-30: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Sexuelle Beschwerden (Frauen)“	99
Abbildung 4-31: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Körperliche Funktion“	103
Abbildung 4-32: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Rollenfunktion“	103
Abbildung 4-33: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Emotionale Funktion“	104
Abbildung 4-34: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Kognitive Funktion“	104
Abbildung 4-35: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Soziale Funktion“	105

Abbildung 4-36: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Globaler Gesundheitsstatus“	105
Abbildung 4-37: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Körperbild“	109
Abbildung 4-38: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ- CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Sorge um die Gesundheit“	109
Abbildung 4-39: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ- CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Sorge um das Gewicht“	110
Abbildung 4-40: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ- CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Sexuelles Interesse (Männer)“	110
Abbildung 4-41: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ- CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Sexuelles Interesse (Frauen)“	111
Abbildung 4-42: Subgruppenergebnisse des PFS gemäß BICR bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H der Studie CA209-8HW als Forest-Plot	127
Abbildung 4-43 (Anhang): Patient:innenfluss in der Studie CA209-8HW (1L-Patient:innen aus Arm B und C), 1. Datenschnitt vom 12. Oktober 2023	189

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erstlinientherapie
AMIce / AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
BICR	<i>Blinded Independent Central Review</i>
BMS	Bristol Myers Squibb
BRAF	v-Raf murines Sarkoma virales Onkogen Homolog B1
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel-Tests
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRF	<i>Case Report Form</i>
CT	Computertomografie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D-3L	<i>EuroQol 5 Dimensions 3 Level Version</i>
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FOLFIRI	Folinsäure in Kombination mit Fluorouracil und Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HR	Hazard Ratio
I-O	Immunonkologisch
i. v.	intravenös
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	<i>Institutional Review Board</i>

Abkürzung	Bedeutung
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KRAS	<i>Kirsten rat sarcome</i> Proto-Onkogen Homolog
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mFOLFOX6	Folinsäure in Kombination mit Fluorouracil und Oxaliplatin
MMR	Mismatch-Reparatur
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSI-L	Niedrige Mikrosatelliteninstabilität
MRT	Magnetresonanztomografie
MSS	Stabiler Mikrosatellitenstatus
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
N. A.	Nicht erreicht
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NRAS	<i>Neuroblastoma RAS Viral (V-Ras) Oncogene Homolog</i>
ORR	Objektive Ansprechrage
OS	Gesamtüberleben
PD-(L)1	<i>Programmed death (ligand) 1</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben
pMMR	Funktionale Mismatch-Reparatur
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire Core Module</i>
QLQ-CR29	<i>Quality of Life Questionnaire Colorectal Cancer</i>
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie
RECIST	<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegende UE
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>
ULN	<i>Upper limit of normal</i>
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
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

Das Ziel des vorliegenden Moduls 4 ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) in der Erstlinientherapie.

Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientyp

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H, die bislang keine Erstlinientherapie im metastasierten Tumorstadium erhalten haben.

Intervention

Die Intervention besteht aus der zulassungskonformen Gabe von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Nivolumab 240 mg intravenös, kombiniert mit Ipilimumab 1 mg/kg intravenös alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen, gefolgt von Nivolumab 480 mg intravenös alle 4 Wochen oder Nivolumab 240 mg intravenös alle 2 Wochen als Erhaltungstherapie [1].

Vergleichstherapie

Im Rahmen eines Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 5. Mai 2023 (Vorgangsnummer 2023-B-037) wurde eine Pembrolizumab-Monotherapie als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet festgelegt [2]. BMS folgt der Festlegung des G-BA.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung wird auf patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit abgestellt.

Studientyp

Es wurden ausschließlich RCT, die einen direkten Vergleich der Intervention mit der Vergleichstherapie ermöglichen, in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Nr.	Kriterium	Definition
E1	Patientenpopulation	Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen (gemäß den Angaben der Fachinformation [1])
E2	Intervention	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß der Fachinformationen [1, 3]
E3	Vergleichstherapie	Pembrolizumab
E4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt (d. h. entsprechend dem 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA u. a. die Verlängerung der Lebensdauer (Mortalität), die Verbesserung des Gesundheitszustandes (Morbidität), die Verringerung von Nebenwirkungen (Verträglichkeit) und die Verbesserung der Lebensqualität)
E5	Studien- und Publikationstyp	RCT mit hinreichenden Informationen zu Methodik und Ergebnissen (d. h. Studienbericht, Volltextpublikation mit primären Studienergebnissen oder angemessene Ergebnisdarstellung in einem Studienregister)
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung		

Ausgeschlossen wurden Studien, die mindestens einem der oben genannten Einschlusskriterien nicht entsprachen.

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt keine relevante Studie für einen direkten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab entsprechend der Fragestellung vor. Ungeachtet dessen wird die pivotale, zulassungsbegründende Studie CA209-8HW im Sinne einer zusätzlichen Information zur Beschreibung des medizinischen Nutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H im vorliegenden Dossier dargestellt.

Die Bewertung der Aussagekraft bzw. des Verzerrungspotenzials dieser Studie erfolgt gemäß den Vorgaben der Modulvorlage.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens werden Ergebnisse zu den folgenden patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkten aus der pivotalen, zulassungsbegründenden Studie CA209-8HW präsentiert:

- **Mortalität**
 - Todesfälle

- Zusatzanalyse: Progressionsfreies Überleben (PFS)
- **Morbidität**
 - Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala des EQ-5D-3L (EQ-5D-VAS)
 - Symptomatik gemäß *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module* (EORTC QLQ-C30)
 - Symptomatik gemäß *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Colorectal Cancer* (EORTC QLQ-CR29)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
 - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CR29
- **Verträglichkeit**
 - Unerwünschte Ereignisse (UE), insbesondere schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Grad ≥ 3) und zum Therapieabbruch führende UE, einschließlich einer Differenzierung nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt keine relevante Studie für einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab entsprechend der Fragestellung vor. Folglich ist ein Zusatznutzen gegenüber der zVT nicht belegt.

Obwohl die pivotale Zulassungsstudie CA209-8HW keinen Vergleich zur zVT bietet, handelt es sich bei dieser Studie gegenwärtig um die beste Evidenz zum medizinischen Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der in der Studie untersuchte Komparator „Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“ (unter Auswahl der Kombinationschemotherapieregime mFOLFOX6 oder FOLFIRI, jeweils ggf. in Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab) bildete zu Beginn der Studie noch den maßgeblichen Behandlungsstandard ab und ist weiterhin von klinischer Relevanz. Aus diesem Grund werden die aus der pivotalen Zulassungsstudie CA209-8HW verfügbaren Ergebnisse zur Erstlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H im vorliegenden Dossier dargestellt und nachfolgend berichtet.

Bei der Studie CA209-8HW handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zu Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom in unterschiedlichen Therapielinien, in der die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden als „Nivo+Ipi“ bezeichnet) sowohl im Vergleich zu Chemotherapie (bedarfsweise in Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab) nach ärztlicher Maßgabe (im Folgenden als „Chemotherapie“

bezeichnet) als auch im Vergleich zu einer Nivolumab-Monotherapie untersucht wurde. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Sämtliche im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse entstammen einem Interimsstudienbericht vom 7. Februar 2024 und basieren auf einer präspezifizierten Interimsanalyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) zum Vergleich zwischen Nivo+Ipi und Chemotherapie bei Patient:innen ohne vorherige Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (1L-Patient:innen).

Bei dem zugrunde liegenden Datenschnitt vom 12. Oktober 2023 handelt es sich um den bislang aktuellsten und einzigen Datenschnitt, für den ein Studienbericht mit separaten Ergebnissen für die hier relevante Teilpopulation der 1L-Patient:innen vorliegt. Alle Auswertungen zu diesem Datenschnitt betreffen entsprechend der präspezifizierten Testhierarchie ausschließlich den Nivo+Ipi-Arm und den Chemotherapie-Arm. Der primäre Studienbericht vom 6. Dezember 2024 beruht zwar auf einem späteren Datenschnitt (28. August 2024), bildet jedoch eine präspezifizierte Interimsanalyse des PFS zum Vergleich zwischen Nivo+Ipi und Nivolumab-Monotherapie bei Patient:innen aller Therapielinien ab und umfasst somit ausschließlich therapielinienübergreifende Auswertungen (ohne separate Auswertung der 1L-Patient:innen). Aus diesem Grund stehen bislang einzig für den Datenschnitt vom 12. Oktober 2023 relevante Ergebnisse für die Zielpopulation im vorliegenden Dossier zur Verfügung..

Gemäß der präspezifizierten hierarchischen Teststrategie wurden im Rahmen der bislang vorliegenden Interimsanalysen noch keine Auswertungen des Gesamtüberlebens vorgenommen. Als bestverfügbare Evidenz werden die Anzahl der Todesfälle pro Behandlungsarm sowie Auswertungen zum PFS dargestellt. Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten und zur Verträglichkeit werden ebenfalls deskriptiv berichtet.

Die entsprechenden Ergebnisse der Zulassungsstudie CA209-8HW sind in der nachstehenden Tabelle 4-2 zusammengefasst und werden im Folgenden näher beschrieben. Da die vorliegenden Studienergebnisse aufgrund des Komparators (Chemotherapie) nicht zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet sind, wurde auf die Durchführung etwaiger Nachauswertungen für das vorliegende Dossier – etwa zur Berechnung relativer Risiken – verzichtet.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus der Studie CA209-8HW

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
Mortalität		
Todesfälle (%) ¹	44/200 (22,0)	37/88 (42,0)

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
PFS gemäß BICR (Zusatzanalyse) ² Insgesamt Median [95%-KI] (Monate) ³ HR [95%-KI], p-Wert ⁴ Bei zentral bestätigter dMMR/MSI-H ⁵ Median [95%-KI] (Monate) ³ HR [95%-KI], p-Wert ⁴	N. A. [34,3; N. A.] vs. 6,2 [4,7; 9,0] 0,32 [0,23; 0,46]; p < 0,0001 N. A. [38,4; N. A.] vs. 5,9 [4,4; 7,8] 0,21 [0,14; 0,32]; p < 0,0001	
Patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität		
Mittlere Änderung im Zeitverlauf ² EQ-5D-VAS EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-CR29	Kein Unterschied ⁶ Klar erkennbare Tendenzen zum Vorteil von Nivo+Ipi bei mehreren Funktions- und Symptomskalen ^{6,7}	
Verträglichkeit		
Patient:innen mit UE (%) ¹ Jegliche UE Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE Zum Therapieabbruch führende UE	197/200 (98,5) 104/200 (52,0) 91/200 (45,5) 40/200 (20,0)	86/88 (97,7) 60/88 (68,1) 45/88 (51,1) 35/88 (39,8)
Datenschnitt 10/2023 (1) Auswertung basiert auf der Sicherheitspopulation der 1L-Patient:innen (N = 200 vs. N = 88) (2) Auswertung basiert auf der ITT-Population der 1L-Patient:innen (N = 202 vs. N = 101) (3) Kaplan-Meier-Schätzer (4) HR gemäß Cox-Regressionsmodell und p-Wert gemäß Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Seite des Tumors gemäß IRT (linksseitig, rechtsseitig) (5) Nur Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H (N = 171 vs. N = 84) (6) Beurteilt anhand der Verlaufskurven zur mittleren Änderung in beiden Studienarmen (7) Klare Tendenzen zugunsten von Nivo+Ipi zeigten sich beim EORTC QLQ-C30 jeweils in 4 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitminderung, Obstipation) und 4 Funktionsskalen (körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion) sowie beim EORTC-QLQ-CR29 in 3 Symptomskalen (Bauchschmerzen, Haarverlust, Geschmacksstörung) 1L: Erstlinientherapie; BICR: <i>Blinded Independent Central Review</i> ; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EORTC: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; IRT: <i>Interactive Response Technology</i> ; ITT: <i>Intention to treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; N. A: Nicht erreicht; Nivo+Ipi: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-C30: <i>Quality of Life Questionnaire Core Module</i> ; QLQ-CR29: <i>Quality of Life Questionnaire Colorectal Cancer</i> ; SUE: Schwerwiegende(s) UE; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Mortalität*Todesfälle*

Bis zum vorliegenden Datenschnitt (12. Oktober 2023) waren 22,0 % der Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm und 42,0 % der Patient:innen im Chemotherapie-Arm verstorben.

Progressionsfreies Überleben (Zusatzanalyse)

Beim PFS gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung (*Blinded Independent Central Review*, BICR) ergab sich insgesamt ein deutlich ausgeprägter, statistisch signifikanter Vorteil für den Nivo+Ipi-Arm (HR [95%-KI]: 0,32 [0,23; 0,46]; $p < 0,0001$). Das mediane PFS war im Nivo+Ipi-Arm noch nicht erreicht (Median [95%-KI]: N. A. [34,30; N. A.]), wobei die Untergrenze des 95%-KI darauf hindeutet, dass der Median wahrscheinlich 34 Monate übersteigt. Im Chemotherapie-Arm war das mediane PFS mit etwa 6 Monaten (Median [95%-KI]: 6,2 [4,7; 9,0]) deutlich kürzer.

Darüber hinaus zeigte sich im PFS gemäß BICR auch bei Einschränkung auf Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H (entsprechend einem der beiden primären Studienendpunkte) ein statistisch signifikanter Vorteil für den Nivo+Ipi-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm (HR [95%-KI]: 0,21 [0,14; 0,32]; $p < 0,0001$). Hier fiel der Effekt zugunsten von Nivo+Ipi sogar noch größer aus als in der Gesamtpopulation der 1L-Patient:innen. Zudem zeigten sich bei den zugehörigen Subgruppenanalysen, unabhängig vom untersuchten Merkmal, durchgehend konsistente Ergebnisse. Dies schließt u. a. Patient:innen sämtlicher Altersgruppen, Patient:innen mit Mutationen in den Genen BRAF, NRAS und/oder KRAS, sowie Patient:innen mit peritonealen und Lebermetastasen ein.

Patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität

Die patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität wurden in der Studie CA209-8HW anhand der EQ-5D-VAS, des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-CR29 erhoben.

Das Vorliegen von Unterschieden zwischen den Studienarmen wurde anhand der deskriptiven Verlaufsabbildungen zur mittleren Änderung beurteilt. Während sich bei der EQ-5D-VAS kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte, ergaben sich sowohl beim EORTC QLQ-C30 in mehreren Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitminderung, Obstipation) und mehreren Funktionsskalen (körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) als auch beim EORTC QLQ-CR29 in mehreren Symptomskalen (Bauchschmerzen, Haarverlust, Geschmacksstörung) klar erkennbare Tendenzen zum Vorteil der Behandlung mit Nivo+Ipi im Vergleich zur Chemotherapie. Nachteilige Tendenzen in Bezug auf den Nivo+Ipi-Arm wurden dagegen in keiner der Skalen beobachtet.

Diese deskriptiven Ergebnisse der Fragebögen zeigen, dass sich der statistisch signifikante PFS-Vorteil von Nivo+Ipi gegenüber der Chemotherapie auch in erkennbaren Verbesserungen der Symptomatik und Lebensqualität widerspiegelt.

Verträglichkeit

Für Nivo+Ipi wurden im Rahmen der Studie keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Insgesamt kam es im Nivo+Ipi-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm numerisch seltener zu schweren, schwerwiegenden und zum Therapieabbruch führenden UE.

Der Anteil der Patient:innen mit schweren UE lag im Nivo+Ipi-Arm bei 52,0 % und im Chemotherapie-Arm bei 68,1 %. SUE traten im Nivo+Ipi-Arm bei 45,5 % der Patient:innen

und im Chemotherapie-Arm bei 51,1 % der Patient:innen auf. Zum Therapieabbruch führende UE wurden im Nivo+Ipi-Arm bei 20,0 % der Patient:innen und im Chemotherapie-Arm bei 39,8 % der Patient:innen dokumentiert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt keine relevante Studie für einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab vor. Die Beurteilung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H ist daher im Sinne der Fragestellung nicht möglich und ein **Zusatznutzen gegenüber der zVT ist nicht belegt**.

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung als Zusatzinformation vorgelegten Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie CA209-8HW demonstrieren jedoch sehr deutliche patientenrelevante Vorteile der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber dem vormaligen Therapiestandard „Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“.

Der Anteil der Todesfälle war unter der Therapie mit Nivo+Ipi im Vergleich zur Chemotherapie sichtlich geringer (22 % vs. 42 %). Beim PFS wurde ein sehr deutlich ausgeprägter statistisch signifikanter Vorteil des Nivo+Ipi-Arms gegenüber der Chemotherapie festgestellt (HR [95%-KI]: 0,32 [0,23; 0,46]; $p < 0,0001$). In den Ergebnissen zur patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität waren in mehreren Skalen Vorteile der Therapie mit Nivo+Ipi erkennbar. Des Weiteren traten schwere, schwerwiegende und zum Therapieabbruch führende UE bei Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm im Vergleich zur Chemotherapie insgesamt seltener auf und es wurden keine neuen Sicherheitssignale im Rahmen der Studie identifiziert.

Insgesamt belegen die vorliegenden Studienergebnisse einen sehr deutlichen medizinischen Nutzen der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.

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

Das Ziel des vorliegenden Moduls 4 ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) in der Erstlinientherapie.

Für die Bewertung wurden etwaige relevante randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) berücksichtigt, die gegenüber der zVT durchgeführt wurden.

Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientyp

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H, die bislang keine Erstlinientherapie im metastasierten Tumorstadium erhalten haben.

Intervention

Die Intervention besteht aus der zulassungskonformen Gabe von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Nivolumab 240 mg intravenös, kombiniert mit Ipilimumab 1 mg/kg intravenös alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen, gefolgt von Nivolumab 480 mg intravenös alle 4 Wochen oder Nivolumab 240 mg intravenös alle 2 Wochen als Erhaltungstherapie [1].

Vergleichstherapie

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 5. Mai 2023 (Vorgangsnummer 2023-B-037) wurde eine Pembrolizumab-Monotherapie als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet festgelegt [2]. BMS folgt der Festlegung des G-BA.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung wird auf patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit abgestellt.

Studientyp

Es wurden ausschließlich RCT, die einen direkten Vergleich der Intervention mit der Vergleichstherapie ermöglichen, in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

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.

Kriterien für den Einschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Um geeignete Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren, wurden basierend auf der Fragestellung spezifische Ein- und Ausschlusskriterien definiert (siehe Tabelle 4-3 bzw. Tabelle 4-4). Als geeignet wurden Studien betrachtet, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens

Nr.	Kriterium	Definition
E1	Patientenpopulation	Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen (gemäß den Angaben der Fachinformation [1])
E2	Intervention	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß der Fachinformationen [1, 3]
E3	Vergleichstherapie	Pembrolizumab
E4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt (d. h. entsprechend dem 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA u. a. die Verlängerung der Lebensdauer (Mortalität), die Verbesserung des Gesundheitszustandes (Morbidität), die Verringerung von Nebenwirkungen (Verträglichkeit) und die Verbesserung der Lebensqualität)
E5	Studien- und Publikationstyp	RCT mit hinreichenden Informationen zu Methodik und Ergebnissen (d. h. Studienbericht, Volltextpublikation mit primären Studienergebnissen oder angemessene Ergebnisdarstellung in einem Studienregister)
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung		

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

Nr.	Kriterium	Definition
A1	Patientenpopulation	Patientenpopulation nicht wie beim Einschlusskriterium definiert (E1 nicht erfüllt)
A2	Intervention	Intervention nicht wie beim Einschlusskriterium definiert (E2 nicht erfüllt)
A3	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie nicht wie beim Einschlusskriterium definiert (E3 nicht erfüllt)
A4	Endpunkte	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (E4 nicht erfüllt)
A5	Studien- und Publikationstyp	Keine RCT, keine Ergebnisse verfügbar, Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, keine Primärpublikation (E5 nicht erfüllt); Keine Einschränkungen hinsichtlich Studiendauer, da Auswertungen in onkologischen Studien zumeist ereignisgesteuert erfolgen
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie		

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen in Bezug auf die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte und den Studientyp der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung. Darüber hinaus wurde hinsichtlich des Publikationstyps eine Einschränkung auf Studienberichte, Vollpublikationen oder angemessene Darstellungen in Studienregistern vorgenommen, um die Verfügbarkeit hinreichender Informationen für die Nutzenbewertung zu gewährleisten. Auf explizite Vorgaben zur Studien- bzw. Beobachtungsdauer wurde an dieser Stelle verzichtet, da Auswertungen in onkologischen Studien zumeist ereignisgesteuert erfolgen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien stellen lediglich auf RCT ab, die einen direkten Vergleich gegenüber der zVT abbilden. Da für die pivotale, zulassungsbegründende Studie CA209-8HW, die der Indikationserweiterung von Nivolumab im betrachteten Anwendungsgebiet zugrunde liegt, bislang keine Auswertungen zum Gesamtüberleben verfügbar sind, wird ein indirekter Vergleich im vorliegenden Dossier nicht angestrebt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 3. Juni 2025 über die Oberfläche Ovid in den folgenden Literaturdatenbanken durchgeführt:

- *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*
- *Excerpta Medica Database (EMBASE)*
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*

Für die Recherche wurde in jeder Datenbank ein Suchalgorithmus verwendet, der an die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche angepasst wurde. Diese sind in Anhang 4-A detailliert beschrieben. Die Suche wurde in einheitliche thematische Blöcke gegliedert. Für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE waren dies die Blöcke Indikation, Intervention und Studientyp. Für die Identifikation von RCTs wurden für MEDLINE und EMBASE validierte Filter verwendet [4]. Für die Datenbank CENTRAL wurde die Suche auf zwei Blöcken (Intervention und Indikation) aufgebaut. Auf eine Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog zum Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-3) überprüft. Treffer, die bereits zu diesem Zeitpunkt einen eindeutigen Verstoß gegen eines oder mehrere der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion).

Anschließend wurden die Volltexte der verbliebenen Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien auf ihre Relevanz hin bewertet. Sofern sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-C).

Die gesamte Auswahl erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der bibliografischen Literaturrecherche wurde am 3. Juni 2025 eine Suche nach relevanten Studien in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/) (<https://www.clinicaltrials.gov/>), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>), *EU Clinical Trials Register* (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), dem *Clinical Data* Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce, https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/_node.html) durchgeführt, die jeweils unter Verwendung spezifisch angepasster Suchstrategien erfolgte.

Im Rahmen der Suche wurden abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien erfasst. Eine Einschränkung der Suche wurde nicht vorgenommen. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt. Sofern sich im Rahmen dieser Suche die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-D).

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 –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der 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

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

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter Treffer wurde am 3. Juni 2025 auf der Internetseite des G-BA neben dem Wirkstoff Nivolumab auch nach dem Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gesucht. Dafür wurde über die Suchmaske nach den Begriffen „metastasiert“ und „Kolorektalkarzinom“ gesucht. Von einer weiteren Einschränkung wurde im Sinne der Suchsensitivität abgesehen.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der einzubeziehenden Studien aus den Treffern in den medizinischen Datenbanken und den Studienregistern erfolgte nach Eliminierung von Duplikaten anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2).

Die einzelnen Schritte der Studiauswahl wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt.

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt keine relevante Studie für einen direkten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab entsprechend der Fragestellung vor. Ungeachtet dessen wird im Ergebnisteil des vorliegenden Dossiers zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H bei Erwachsenen die pivotale,

zulassungsbegründende Studie CA209-8HW präsentiert, die der Indikationserweiterung von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet zugrunde liegt.

Die Bewertung der Aussagekraft bzw. des Verzerrungspotenzials der Studie CA209-8HW erfolgte gemäß den Vorgaben der Modulvorlage. Auf eine detaillierte Beschreibung der entsprechenden Methodik wird an dieser Stelle verzichtet, da die Studie nicht zur Begründung eines Zusatznutzens herangezogen wird.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt keine relevante Studie für einen direkten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab entsprechend der Fragestellung vor. Ungeachtet dessen wird im Ergebnisteil des vorliegenden Dossiers zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H bei Erwachsenen die pivotale, zulassungsbegründende Studie CA209-8HW präsentiert, die der Indikationserweiterung von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet zugrunde liegt.

Design und Methodik der Studie CA209-8HW sind im Ergebnisteil des vorliegenden Dossiers sowie in Anhang 4-E unter Berücksichtigung der Anforderungen des CONSORT-Statements dargestellt.

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

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt keine relevante Studie für einen direkten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab entsprechend der Fragestellung vor. Ungeachtet dessen wird im Ergebnisteil des vorliegenden Dossiers zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H bei Erwachsenen die pivotale, zulassungsbegründende Studie CA209-8HW präsentiert, die der Indikationserweiterung von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet zugrunde liegt.

Die in der Studie CA209-8HW zur Beschreibung der Studienpopulation relevanten Patientencharakteristika, die verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte sowie die verwendete statistische Methodik sind in den nachfolgenden Unterabschnitten beschrieben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika wurden in der Studie CA209-8HW erfasst und werden im Ergebnisteil dieses Dossiers dargestellt:

- **Demografische Merkmale zu Baseline**
 - Alter
 - Geschlecht
 - Abstammung
 - Region
 - ECOG-Performance-Status
 - Körpergewicht
- **Erkrankungsspezifische Merkmale zu Baseline**
 - Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung
 - Tumorstadium bei initialer Diagnose und bei Studieneintritt
 - Anzahl der vorherigen Therapielinien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms gemäß *Case Report Form* (CRF, Stratifizierungsfaktor)
 - Lage des Tumors
 - Seite des Tumors gemäß CRF (Stratifizierungsfaktor)
 - Charakterisierung der Läsionen (Zelltyp, histologische Bewertung)
 - Vorhandensein von Leber-, Lungen- und/oder peritoneale Metastasen
 - PD-L1-Expressionsstatus
 - MSI und MMR-Status gemäß lokaler und zentraler Testung
 - Vorhandensein eines Lynch-Syndroms

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Folgende in der Studie CA209-8HW verfügbare Endpunkte werden als patientenrelevant betrachtet und im Ergebnisteil dieses Dossiers dargestellt:

- **Mortalität**
 - Todesfälle
 - Zusatzanalyse: Progressionsfreies Überleben (PFS)
- **Morbidität**
 - Gesundheitszustand gemäß visueller Analogskala des EQ-5D-3L (EQ-5D-VAS)

- Symptomatik gemäß *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module* (EORTC QLQ-C30)
- Symptomatik gemäß *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Colorectal Cancer* (EORTC QLQ-CR29)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
 - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CR29
- **Verträglichkeit**
 - Unerwünschte Ereignisse (UE), insbesondere schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und zum Therapieabbruch führende UE, einschließlich einer Differenzierung nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)

Es folgt eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Endpunkte mit Angaben zur Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung.

Mortalität

Patientenrelevanz

Mortalität gilt grundsätzlich als patientenrelevanter Endpunkt. Die Reduktion der Mortalität bzw. die Verlängerung des Überlebens stellt für Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom eines der wichtigsten Therapieziele dar. Unbehandelt haben die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet meist nur noch eine geringe Lebenserwartung.

Operationalisierung/Validität

Die Mortalität wird in der Studie CA209-8HW anhand des Gesamtüberlebens (OS) operationalisiert, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, unabhängig von der Todesursache. Die Auswertung des OS ist gemäß der präspezifizierten statistischen Methodik anhand einer Ereigniszeitanalyse geplant.

Das OS stellt einen validen Endpunkt dar, der trotz des offenen Studiendesigns auf eindeutigen, objektiv erhebbaren Daten beruht.

Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gemäß der präspezifizierten hierarchischen Teststrategie noch keine Analysen zum OS vorliegen, wird als bestverfügbare Evidenz für die Endpunktkategorie Mortalität die Anzahl der Todesfälle pro Behandlungsarm im Dossier dargestellt.

Ergänzend werden im Abschnitt zur Mortalität auch Auswertungen zum PFS dargestellt, da die entsprechenden Ergebnisse aus klinischer Sicht als besonders relevant eingestuft werden.

Morbidität

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz

Der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS gilt im Rahmen der Nutzenbewertung als etablierter patientenrelevanter Endpunkt.

Operationalisierung/Validität

Bei der Erhebung des EQ-5D-Fragebogens bewerten die Patient:innen ihren Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Das Instrument gilt bei vielen Indikationen (einschließlich onkologischer Indikationen) als zuverlässig und valide [5, 6].

Die Ergebnisse werden rein deskriptiv, anhand der mittleren Veränderung im zeitlichen Verlauf, dargestellt.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die patientenberichtete Bewertung krankheitsbedingter Symptome anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens bildet die für die Patient:innen unmittelbar spürbaren Auswirkungen der Erkrankung und Therapie ab und stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Operationalisierung/Validität

Die Items des EORTC-QLQ-C30 sind verteilt auf:

- 3 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und 6 Einzelitems zur Symptomatik (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe, Finanzielle Schwierigkeiten)
- 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion)
- 1 Skala zur Gesamteinschätzung des Gesundheitszustand bzw. der Lebensqualität (nachfolgend als globaler Gesundheitsstatus bezeichnet) [7]

Hierbei bewerten die Patient:innen ihr Befinden bei den Items zur Symptomatik und Funktion jeweils auf einer Skala von 1 bis 4 und bei den Items zum globalen Gesundheitszustand jeweils von 1 bis 7. Für die Auswertung erfolgt eine Transformation der Ergebnisse auf eine Skala von 1 bis 100, wobei höhere Werte bei den Skalen zur Funktion und beim globalen Gesundheitsstatus einem besseren Zustand entsprechen und bei den Skalen/Items zur Symptomatik einen schlechteren Zustand bedeuten [7].

Der EORTC-QLQ-C30 ist der am häufigsten verwendete patientenberichtete Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und der Lebensqualität in onkologischen Studien [8]. Es handelt sich beim EORTC-QLQ-C30 um ein etabliertes und validiertes Instrument, das vom G-BA bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wurde [9, 10].

Die 3 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und 5 Einzelitems zur Symptomatik (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe) werden im vorliegenden Dossier der Morbidität zugeordnet. Das Item „Finanzielle Schwierigkeiten“ wird im Dossier nicht dargestellt, da es nicht als patientenrelevant im Sinne von § 2 Satz 3 der AM-NutzenV eingestuft wird. Die Auswertung zu den genannten Skalen und Einzelitems erfolgte rein deskriptiv. Die Ergebnisse werden jeweils anhand der mittleren Veränderung im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29

Patientenrelevanz

Der EORTC QLQ-CR29 ist ein Ergänzungsmodul zum EORTC QLQ-C30 und ist speziell auf die Bewertung der relevanten körperlichen, emotionalen und sozialen Probleme von Patient:innen mit einem Kolorektalkarzinom abgestimmt. Entsprechend ist der EORTC QLQ-CR29 ein verlässliches und validiertes Instrument zur Erhebung krankheitsspezifischer Symptome von Patient:innen mit Kolorektalkarzinom. Die Veränderung krankheitsspezifischer Symptome während einer Behandlung ist patientenrelevant.

Operationalisierung/Validität

Die Items des EORTC QLQ-CR29 sind verteilt auf [11]:

- 17 bzw. 18 Symptomskalen: Häufiger Harndrang, Unkontrollierbarer Harndrang, Schmerzen beim Wasserlassen, Bauchschmerzen, Schmerzen im Analbereich, Blähungen, Blut und Schleim im Stuhl, Trockener Mund, Haarverlust, Geschmacksstörungen, Häufiger Stuhlgang, Darmgasentweichungen, Unkontrollierbarer Stuhldrang, Wunde Hautstellen, Peinlichkeitsempfinden, Probleme bei der Stomapflege (nur bei Vorhandensein eines Stomabeutels), Sexuelle Beschwerden (für Männer und Frauen separat zu bewerten)
- 3 bzw. 4 Funktionsskalen: Körperbild, Sorge um die Gesundheit, Sorge um das Gewicht, Sexuelles Interesse (für Männer und Frauen separat zu bewerten)

Hierbei bewerten Patient:innen ihr Befinden jeweils auf einer Skala von 1 bis 4. Für die Auswertung erfolgt eine Transformation der Ergebnisse auf eine Skala von 1 bis 100, wobei höhere Werte bei den Skalen zur Funktion einem besseren Zustand entsprechen und bei den Skalen/Items zur Symptomatik einen schlechteren Zustand bedeuten [7].

Die Validität und Patientenrelevanz des EORTC QLQ-CR29 wurden vom G-BA im Verfahren zu Pembrolizumab bestätigt [10].

Die oben genannten Symptomskalen werden im vorliegenden Dossier der Kategorie Morbidität zugeordnet. Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv. Die Ergebnisse werden jeweils anhand der mittleren Veränderung im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-8HW anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 erhoben (vgl. vorherige Abschnitte zur Symptomatik).

Patientenrelevanz

Die patientenberichtete Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand valider Fragebögen ist grundsätzlich patientenrelevant, da sie die für die Patient:innen spürbaren Auswirkungen der Erkrankung und der Therapie direkt abbildet.

Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Operationalisierung/Validität

Die Validität des EORTC QLQ-C30 und weitere Details zur Operationalisierung wurden bereits im vorherigen Abschnitt zu Morbidität beschrieben.

Der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie der globale Gesundheitsstatus zugeordnet. Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv. Die Ergebnisse werden jeweils anhand der mittleren Veränderung im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CR29

Operationalisierung/Validität

Die Validität des EORTC QLQ-CR29 und weitere Details zur Operationalisierung wurden bereits im vorherigen Abschnitt zu Morbidität beschrieben.

Der Lebensqualität werden die 4 Funktionsskalen des EORTC QLQ-CR29 zugeordnet. Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv. Die Ergebnisse werden jeweils anhand der mittleren Veränderung im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen (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 und schwerwiegenden UE, für Patient:innen unmittelbar erfahrbar und ist daher patientenrelevant.

Operationalisierung/Validität

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von UE operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, unabhängig davon, ob ein möglicher Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation angenommen wurde. Die Erfassung und Kategorisierung der UE erfolge gemäß international anerkannten Standards und wird als valide betrachtet. So wurde die Kodierung der UE gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) vorgenommen und der Schweregrad der UE wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, Version 5) des *National Cancer Institute* (NCI) klassifiziert.

Die Auswertungen zu UE erfolgten deskriptiv durch die Berechnung der Anzahl und des Anteils der Patient:innen mit einem Ereignis. Die Darstellung umfasst jegliche UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegende UE (SUE) und zum Therapieabbruch führende UE, jeweils einschließlich einer Differenzierung nach SOC und PT.

4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik**Datenbasis der Auswertungen***Darstellung der zulassungsbegründenden Studie CA209-8HW*

Die Studie CA209-8HW, auf der die Zulassung der vorliegenden Indikationserweiterung von Nivolumab beruht, ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, deren Teilnehmende im Verhältnis 2:2:1 in die folgenden drei Behandlungsarme randomisiert wurden:

- Arm A: Nivolumab-Monotherapie
- Arm B: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden als Nivo+Ipi bezeichnet)
- Arm C: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet)

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Anzahl vorheriger Therapielinien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (0 vs. 1 vs. ≥ 2) und Seite des Tumors (links- vs. rechtsseitig).

Wenngleich die Studie nicht für einen direkten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab entsprechend der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet ist, werden im vorliegenden Dossier Ergebnisse der Studie zum Vergleich der Erstlinientherapie (1L) mit Nivo+Ipi gegenüber Chemotherapie präsentiert. Die Darstellung dieser Ergebnisse erfolgt als Zusatzinformation, um den medizinischen Nutzen der Therapie mit Nivo+Ipi im vorliegenden Anwendungsgebiet darzulegen, und nicht zur Begründung eines Zusatznutzens.

Bislang verfügbare Interimsergebnisse

Die Studie CA209-8HW ist noch nicht abgeschlossen. Die dem vorliegenden Dossier zugrunde liegende Indikationserweiterung beruht auf den Ergebnissen der ersten präspezifizierten Interimsanalyse (Interimsanalyse 1a), die zum Vergleich des PFS zwischen Arm B und C bei 1L-Patient:innen durchgeführt wurde (entsprechend einem der beiden primären Endpunkte der Studie). Bei dem zugrunde liegenden Datenschnitt vom 12. Oktober 2023 handelt es sich um den bislang aktuellsten und einzigen Datenschnitt, für den ein Studienbericht mit separaten Ergebnissen für die hier relevante Teilpopulation der 1L-Patient:innen vorliegt. Alle Auswertungen zu diesem Datenschnitt betreffen entsprechend der präspezifizierten Testhierarchie ausschließlich den Nivo+Ipi-Arm und den Chemotherapie-Arm. Der primäre Studienbericht vom 6. Dezember 2024 beruht zwar auf einem späteren Datenschnitt (28. August 2024), bildet jedoch eine präspezifizierte Interimsanalyse des PFS zum Vergleich zwischen Nivo+Ipi und Nivolumab-Monotherapie bei Patient:innen aller Therapielinien ab (Interimsanalyse 1b) und umfasst somit ausschließlich therapielinienübergreifende Auswertungen (ohne separate Auswertung der 1L-Patient:innen). Aus diesem Grund stehen bislang einzig für den Datenschnitt vom 12. Oktober 2023 (Interimsanalyse 1a) relevante Ergebnisse für die Zielpopulation im vorliegenden Dossier zur Verfügung.

Da die präspezifizierte Signifikanzschwelle für den Vergleich des PFS zwischen Arm A und B bei 1L-Patient:innen bislang nicht erreicht wurde, konnten bei den vorliegenden Interimsanalysen noch keine Auswertungen zu den nachfolgenden Endpunkten der Testhierarchie vorgenommen werden (weitere Details hierzu finden sich in Anhang 4-E, Item 7b). Insbesondere stehen aus diesem Grund bislang keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben zur Verfügung. Darüber hinaus liegen für 1L-Patient:innen noch keine Auswertungen der Ansprechrate (ORR) vor.

Folglich wurden, abgesehen von den vergleichenden Auswertungen zum PFS der 1L-Patient:innen aus Arm B und C, bislang ausschließlich deskriptive Auswertungen zu Endpunkten durchgeführt, die nicht in die formelle Testhierarchie eingebunden sind (insbesondere deskriptive Auswertungen zu Todesfällen, zur patientenberichteten Morbidität bzw. Lebensqualität und zu UE).

Methodik der durchgeführten Analysen

Sämtliche im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse der Studie CA209-8HW entstammen dem ersten Interimsstudienbericht vom 7. Februar 2024. Bei dem zugrunde liegenden Datenschnitt vom 12. Oktober 2023 handelt es sich um den bislang aktuellsten und einzigen Datenschnitt, für den ein Studienbericht mit separaten Ergebnissen für die hier relevante Teilpopulation der 1L-Patient:innen vorliegt.

Da die Studie nicht für einen direkten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab entsprechend der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet ist und als Zusatzinformation dargestellt wird, wurde auf die Durchführung etwaiger Nachauswertungen für das vorliegende Dossier (etwa zur Berechnung relativer Risiken) verzichtet.

Deskriptive Analysen

Ergebnisse zu Todesfällen, zur patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität sowie zur Verträglichkeit werden im vorliegenden Dossier anhand der im Studienbericht verfügbaren deskriptiven Auswertungen pro Studienarm dargestellt.

Die Angaben zu Todesfällen und Verträglichkeit umfassen die Anzahl und den prozentualen Anteil der Patient:innen mit einem Ereignis (Todesfall bzw. UE). Die patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität (gemäß EORTC QLQ-30 und EORTC QLQ-CR29) wird anhand von Verlaufsdarstellungen zur mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert abgebildet.

Ereigniszeitanalysen

Die Auswertung des PFS erfolgte anhand von Ereigniszeitanalysen analog zur präspezifizierten Methodik. Zum Vergleich des PFS zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Zudem wurde ein HR mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable berechnet. Die Auswertung erfolgte unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Für die vorliegende Interimsanalyse zu 1L-Patient:innen wurde als Stratifizierungsfaktor die Seite des Tumors gemäß *Interactive Response Technology* (IRT) (linksseitig, rechtsseitig) verwendet. Darüber hinaus wurde die Überlebenszeitkurve zum PFS in beiden Behandlungsarmen anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das mediane PFS bestimmt. Das zweiseitige 95-%-KI des medianen PFS wurde jeweils mittels Log-log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) ermittelt.

Analysepopulationen

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen basieren auf folgenden im statistischen Analyseplan der Studie CA209-8HW präspezifizierten Analysepopulationen:

- ITT-Population der 1L-Patient:innen: Alle im Stratum der 1L-Patient:innen randomisierten Studienteilnehmenden, d. h. randomisierte Patient:innen ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms gemäß Angabe im Randomisierungssystem (IRT)
- Sicherheitspopulation der 1L-Patient:innen: Alle Studienteilnehmenden aus der ITT-Population der 1L-Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Entsprechend den bislang verfügbaren Ergebnissen zur Teilpopulation der 1L-Patient:innen aus Interimsanalyse 1a sind alle Auswertungen im Dossier auf Patient:innen aus dem Nivo+Ipi-Arm (Arm B) und Patient:innen aus dem Chemotherapie-Arm (Arm C) beschränkt.

Die im Dossier dargestellten Auswertungen zu Todesfällen und UE basieren auf der Sicherheitspopulation der 1L-Patient:innen. Für die Auswertungen zum PFS und zu den patientenberichteten Endpunkten wurde die ITT-Population der 1L-Patient:innen verwendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Die Auswertungen der zulassungsbegründenden Studie CA209-8HW im vorliegenden Dossier basieren auf allen randomisierten bzw. behandelten 1L-Patient:innen aus dem Nivo+Ipi-Arm sowie dem Chemotherapie-Arm der Studie. Den Einschlusskriterien entsprechend erfolgte der Nachweis der dMMR oder MSI-H bei allen Teilnehmenden gemäß lokalem Standard.

Für den im Abschnitt zur Mortalität ergänzend dargestellten Endpunkt PFS wurde als Sensitivitätsanalyse eine weitere Auswertung unter ausschließlicher Berücksichtigung der randomisierten 1L-Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H dargestellt. Diese Analyse entspricht einem der beiden primären Endpunkte der Studie.

Sensitivitätsanalysen zu weiteren Endpunkten im Dossier liegen nicht vor.

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.

Die Studie CA209-8HW wird im Dossier zur Darstellung des medizinischen Nutzens der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und nicht zur Begründung eines Zusatznutzens herangezogen. Daher wurden für das vorliegende Dossier keine ergänzenden Subgruppenanalysen vorgenommen. Die Darstellung von Subgruppenanalysen beschränkt sich somit auf den im CSR verfügbaren Forest-Plot der Subgruppenergebnisse zum primären Studienendpunkt PFS unter ausschließlicher Berücksichtigung der randomisierten 1L-Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H. Die zugrunde liegenden Subgruppenanalysen wurden gemäß der im SAP präspezifizierten Methodik ohne Stratifizierung vorgenommen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). [12-15] Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

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

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

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

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

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

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

Es 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
CA209-8HW	Ja	Ja	laufend	seit 08/2019 Datenschnitt 12.10.2023 (Datenbankschluss 15.11.2023) Datenschnitt 28.08.2024 (Datenbankschluss 25.09.2024) Datenschnitt 30.04.2025 (Datenbankschluss 29.05.2025) ^a	A: Nivolumab B: Nivolumab + Ipilimumab C: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
CA209-142	Nein	Ja	abgeschlossen	Von 03/2014 bis 06/2024	A: Nivolumab B: Nivolumab + Ipilimumab C: Nivolumab + Ipilimumab D: Nivolumab + Ipilimumab + Cobimetinib E: Nivolumab + Relatlimab F: Nivolumab + Daratumumab
a: Die Analyse zum Datenschnitt vom 30.04.2025 (Datenbankschluss 29.05.2025) liegt noch nicht vor. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung war die Sitzung des unabhängigen Data-Monitoring-Komitees des (DMC-Meeting) für diese Interimsanalyse noch nicht erfolgt.					

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 3. Juni 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
CA209-8HW	A3: Komparator entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zVT
CA209-142	A3: Komparator entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zVT

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt keine relevante Studie für einen direkten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab entsprechend der Fragestellung vor.

Ungeachtet dessen wird im Ergebnisteil des vorliegenden Dossiers zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H bei Erwachsenen die pivotale, zulassungsbegründende Studie CA209-8HW präsentiert, die der Indikationserweiterung von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet zugrunde liegt.

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.

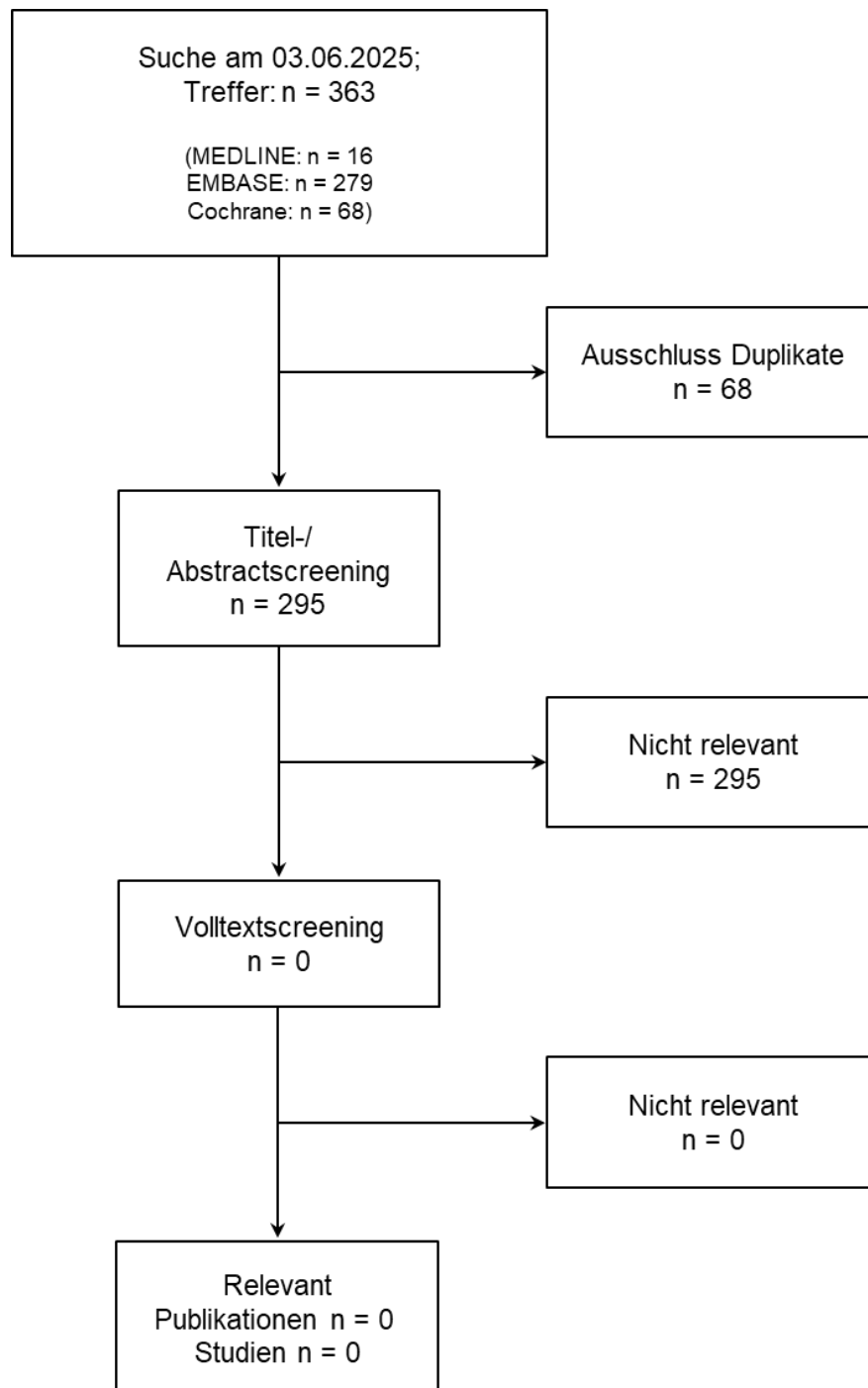


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 3. Juni 2025. Die Suchen in MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library über Ovid ergab insgesamt 363 Treffer, davon 68 Dubletten. Die verbleibenden 295 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gesichtet. Dabei wurden keine relevanten Studien identifiziert, mit denen die Fragestellung dieses Dossiers beantwortet werden kann.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
–	–	–	–	–
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Suche in Studienregistern wurde am 3. Juni 2025 durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 100 Treffer. Dabei wurden keine relevanten Studien identifiziert, mit denen die Fragestellung dieses Dossiers beantwortet werden kann.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche erfolgte am 3. Juni 2025. Dabei wurden keine relevanten Studien identifiziert, mit denen die Fragestellung dieses Dossiers beantwortet werden kann.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten

Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Offen, randomisiert, aktivkontrolliert, Vergleich mit Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe						
CA209-8HW	ja	ja	nein	ja [16, 17]	ja [18-20]	ja [21-23]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die Nutzenbewertung von Nivo+Ipi konnte mit CA209-8HW eine Studie identifiziert werden, die zum Nachweis des medizinischen Nutzens im zugelassenen Anwendungsgebiet geeignet ist.

Darstellung der zulassungsbegründenden Studie CA209-8HW im vorliegenden Dossier

Wenngleich sie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant sind, werden nachfolgend Ergebnisse der Zulassungsstudie CA209-8HW zum Vergleich der Erstlinientherapie mit Nivo+Ipi gegenüber dem Studienkomparator Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe präsentiert. Die Darstellung dieser Ergebnisse erfolgt als Zusatzinformation, um den medizinischen Nutzen der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet darzulegen, und nicht zur Begründung eines Zusatznutzens.

Bei der Studie CA209-8HW handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zu Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom in unterschiedlichen Therapielinien, in der die Therapie mit Nivo+Ipi sowohl im Vergleich zu Chemotherapie als auch im Vergleich zu einer Nivolumab-Monotherapie untersucht wurde. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Sämtliche im vorliegenden Dossier präsentierte Ergebnisse entstammen einem Interimsstudienbericht vom 7. Februar 2024 und basieren auf einer präspezifizierten Interimsanalyse des PFS zum Vergleich zwischen Nivo+Ipi und Chemotherapie bei 1L-Patient:innen.

Bei dem zugrunde liegenden Datenschnitt vom 12. Oktober 2023 handelt es sich um den bislang aktuellsten und einzigen Datenschnitt, für den ein Studienbericht mit separaten Ergebnissen für die hier relevante Teilpopulation der 1L-Patient:innen vorliegt. Alle Auswertungen zu diesem Datenschnitt betreffen entsprechend der präspezifizierten Testhierarchie ausschließlich den Nivo+Ipi-Arm und den Chemotherapie-Arm. Der primäre Studienbericht vom 6. Dezember 2024 beruht zwar auf einem späteren Datenschnitt (28. August 2024), bildet jedoch eine präspezifizierte Interimsanalyse des PFS zum Vergleich zwischen Nivo+Ipi und Nivolumab-Monotherapie bei Patient:innen aller Therapielinien ab und umfasst somit ausschließlich therapielinienübergreifende Auswertungen (ohne separate Auswertung der 1L-Patient:innen). Aus diesem Grund stehen bislang einzig für den Datenschnitt vom 12. Oktober 2023 relevante Ergebnisse für die Zielpopulation im vorliegenden Dossier zur Verfügung.

Da die vorliegenden Studienergebnisse aufgrund des Komparators (Chemotherapie) nicht zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet sind, wurde auf die Durchführung etwaiger Nachauswertungen für das vorliegende Dossier (etwa zur Berechnung relativer Risiken) verzichtet.

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 <RCT, doppel-blind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CA209-8HW	Aktiv kontrolliert, Parallelgruppen, randomisiert (2:2:1 Verhältnis, stratifiziert nach Anzahl vorheriger Therapielinien [0 vs. 1 vs. ≥ 2] ¹ und Seite des Tumors [links- vs. rechtsseitig]), offen, multizentrisch, Phase 3	Erwachsene, metastasiertes oder rezidivierendes Kolorektalkarzinom, nicht resezierbar, dMMR oder MSI-H	<u>Arm A:</u> Nivolumab-Monotherapie: N = 353; davon in der 1L: ² N = 201 <u>Arm B</u> Nivolumab + Ipilimumab: N = 354; davon in der 1L: ² N = 202 <u>Arm C</u> Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ³ : N = 132; davon in der 1L: ² N = 101	<u>Behandlung:</u> Bis zur Progression, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Behandlungsabbruch aus anderen Gründen oder Erreichen der max. Behandlungsdauer von 2 Jahren ⁴ <u>Nachbeobachtung:</u> ⁵ Bis zum Studienabbruch, Tod oder Beendigung der Studie durch den Sponsor <u>Datenschnitte bislang verfügbarer Interimsanalysen:</u> ⁶ 12.10.2023: Interimsanalyse 1a (Vergleich des PFS zwischen Arm B und C in 1L-Patient:innen) 28.08.2024: Interimsanalyse 1b (Vergleich des PFS zwischen Arm B und A in Patient:innen aller Therapielinien)⁷	<u>Ort:</u> ⁸ 88 Studienzentren in 22 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Rumänien, Spanien, Türkei, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich) <u>Studienbeginn:</u> 08/2019 <u>Studienende:</u> Laufende Studie	<u>Duale primäre Endpunkte:</u> - PFS gemäß BICR in Patient:innen aus der 1L ⁹ (Arm B vs. Arm C) - PFS gemäß BICR in Patient:innen aus allen Therapielinien ⁹ (Arm B vs. Arm A) <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> OS, EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29, UE
(1) Patient:innen mit ≥ 2 vorherigen Therapielinien konnten ausschließlich in Arm A oder B randomisiert werden. (2) Basierend auf der Anzahl vorheriger Therapielinien gemäß den zur Stratifizierung der Randomisierung genutzten Angaben im IRT.						

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppel-blind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
(3) Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe umfasst mFOLFOX6 oder FOLFIRI, ggf. in Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab. (4) Die maximale Behandlungsdauer von 2 Jahren war nur für Arm A und B vorgegeben. (5) Die reguläre Nachbeobachtung erfolgte bis 100 Tage nach der letzten Dosis im Rahmen von Follow-up-Visite 1 und 2 (ca. 30 Tage bzw. 100 Tage nach der letzten Dosis). Im Anschluss wurden die Teilnehmenden im Rahmen des Survival-Follow-up etwa alle 3 Monate kontaktiert, um den Überlebensstatus, Folge-therapien, therapiebedingte Toxizität sowie den EQ-5D-Fragebogen zu erfassen. Regelmäßige Tumoruntersuchungen mussten unabhängig vom Therapieende bis zum Auftreten einer bestätigten Progression fortgeführt werden. (6) Neben den Datenschnitten für Interimsanalyse 1a und 1b erfolgte ein weiterer Datenschnitt am 30. April 2025 (Datenbankschluss: 29. Mai 2025) für die Durchführung der zweiten Interimsanalyse; diese liegt jedoch noch nicht vor. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung war die Sitzung des unabhängigen Data-Monitoring-Komitees (DMC-Meeting) für die zweite Interimsanalyse noch nicht erfolgt. (7) Für den vom Datenschnitt 28. August 2024 wurden entsprechend der präspezifizierten Testhierarchie ausschließlich therapielinienübergreifende Auswertungen vorgenommen (ohne separate Auswertung der 1L-Patient:innen), weshalb bislang einzig für den Datenschnitt vom 12. Oktober 2023 relevante Ergebnisse für die Zielpopulation im vorliegenden Dossier zur Verfügung stehen. (8) Die Angaben beziehen sich auf 1L-Patient:innen, die in Arm B oder C randomisiert wurden. (9) Die präspezifizierte Auswertung des primären Endpunkts umfasst ausschließlich Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR oder MSI-H. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse umfassen dagegen grundsätzlich alle randomisierten/behandelten 1L-Patient:innen aus Arm A oder B, unabhängig von der Bestätigung der dMMR oder MSI-H durch das Zentrallabor. 1L: Erstlinie; BICR: <i>Blinded Independent Central Review</i>; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EORTC QLQ: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des <i>EuroQoL 5 Dimensions</i>; FOLFIRI: Leucovorin (Folinsäure) in Kombination mit Fluorouracil und Irinotecan; IRT: interaktiven Antworttechnologie; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; mFOLFOX6: Leucovorin (Folinsäure) in Kombination mit Fluorouracil und Oxaliplatin; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität; ORR: Objektive Ansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)						

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

Studie	Arm A: Nivolumab-Monotherapie	Arm B: Nivolumab + Ipilimumab	Arm C: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
CA209-8HW	<u>Woche 1-12:</u> Nivolumab 240 mg alle 2 Wochen (insgesamt 6-mal; d. h. an Tag 1, 15 und 29 der ersten zwei Zyklen¹), jeweils i. v. über 30 Minuten verabreicht <u>Ab Woche 13:</u> Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen (d. h. Tag 1 jedes Zyklus¹) max. bis 2 Jahre nach erster Dosis², jeweils i. v. über 30 Minuten verabreicht	<u>Woche 1-12:</u> Nivolumab 240 mg gefolgt von Ipilimumab 1 mg/kg alle 3 Wochen (insgesamt 4-mal; d. h. an Tag 1 und 22 der ersten zwei Zyklen¹), beide jeweils i. v. über 30 Minuten verabreicht <u>Ab Woche 13:</u> Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen (d. h. Tag 1 jedes Zyklus¹) max. bis 2 Jahre nach erster Dosis², jeweils i. v. über 30 Minuten verabreicht	Behandlung mit einem der folgenden Chemotherapieregime entsprechend der Wahl der Prüfarzt:in:³ • <u>mFOLFOX6:</u> Oxaliplatin 85 mg/m², Leucovorin 400 mg/m² und Fluorouracil 400 mg/m² als Bolus sowie Fluorouracil 2.400 mg/m² als Dauerinfusion über 46 Stunden • <u>mFOLFOX6 + Bevacizumab:</u> Bevacizumab 5 mg/kg i. v. über 90 Minuten (bei guter Verträglichkeit später auf 60 bzw. 30 Minuten reduzierbar), gefolgt von mFOLFOX6 (siehe oben) • <u>mFOLFOX6 + Cetuximab</u> Cetuximab 500 mg/m² i. v. über 2 Stunden (bei guter Verträglichkeit später auf 1 Stunde reduzierbar), gefolgt von mFOLFOX6 (siehe oben) • <u>FOLFIRI</u> Irinotecan 180 mg/m², Leucovorin 400 mg/m², Fluorouracil 400 mg/m² als Bolus sowie Fluorouracil 2.400 mg/m² als Dauerinfusion über 46 Stunden • <u>FOLFIRI + Bevacizumab</u> Bevacizumab 5 mg/kg i. v. über 90 Minuten (bei guter Verträglichkeit später auf 60 bzw. 30 Minuten reduzierbar), gefolgt von FOLFIRI (siehe oben) • <u>FOLFIRI + Cetuximab</u> Cetuximab 500 mg/m² i. v. über 2 Stunden (bei guter Verträglichkeit später auf 1 Stunde reduzierbar), gefolgt von FOLFIRI (siehe oben) Unabhängig vom gewählten Therapieregime erfolgte die Verabreichung der Chemotherapie alle 2 Wochen (entsprechend einer Behandlung an Tag 1, 15 und 29 in den ersten zwei Zyklen¹ und einer Behandlung an Tag 1 und 15 in den folgenden Zyklen¹). <u>Crossover-Kohorte</u> Patient:innen im Arm C konnten bei Auftreten einer Progression auf die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wechseln.

Studie	Arm A: Nivolumab-Monotherapie	Arm B: Nivolumab + Ipilimumab	Arm C: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
Kriterien für einen Behandlungsabbruch: • Wunsch des Teilnehmenden • UE, Laboranomalien oder zwischenzeitliche Erkrankungen, die nach Einschätzung der Prüffärzt:in darauf hindeuten, dass eine weitere Teilnahme an der Studie nicht im besten Interesse des Teilnehmenden ist • Beendigung der Studie durch den Sponsor • Verlust der Einwilligungsfähigkeit durch Inhaftierung oder unfreiwillige Einweisung zur Behandlung einer psychiatrischen oder körperlichen Erkrankung • Dokumentierte Progression der Erkrankung • Weitere wirkstoffspezifische Kriterien (im Protokoll festgelegt) Kriterien für Dosisverzögerungen: • Die Verabreichung der Studienmedikation soll grundsätzlich bei allen UE, Laboranomalien oder zwischenzeitlichen Erkrankungen verschoben werden, bei denen eine zeitliche Verschiebung der Studienmedikation nach Einschätzung der Prüffärzt:in geboten ist. • Arm A und B: Spezifische Kriterien für die Verzögerung, die Wiederaufnahme und den Abbruch der Behandlung mit Nivolumab bzw. Nivolumab + Ipilimumab sind für relevante UE im Protokoll festgelegt. Bei Teilnehmenden, die Nivolumab + Ipilimumab erhalten (Arm B), bei denen aufgrund arzneimittelbezogener Toxizität eine Verschiebung der Dosis notwendig ist, soll die Behandlung mit beiden Arzneimitteln (Nivolumab und Ipilimumab) verschoben werden, bis die Behandlung mit beiden Arzneimitteln (Nivolumab und Ipilimumab) wieder aufgenommen werden kann. • Arm C: Die zeitliche Verschiebung einzelner Komponenten des Chemotherapie-Regimes ist gemäß lokalem Standard erlaubt. Kriterien für Dosisanpassungen: • Nivolumab: Dosisanpassungen sind nicht erlaubt • Ipilimumab: Dosisanpassungen sind nicht erlaubt (bei einer Änderung des Körpergewichts um mehr als 10 % ist die Dosis pro kg Körpergewicht jedoch neu zu berechnen) • Chemotherapie: Empfohlene Kriterien zur Dosisreduktion der Chemotherapie-Komponenten bei verschiedenen UE sind im Protokoll beschrieben (Abweichungen gemäß lokalem Standard sind erlaubt). Nicht erlaubte Begleitmedikationen: • Immunsuppressiva • Immunsuppressive Dosen von systemischen Kortikosteroiden			

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

Studie	Arm A: Nivolumab-Monotherapie	Arm B: Nivolumab + Ipilimumab	Arm C: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
	• Jegliche gleichzeitige antineoplastische Therapie (d. h. Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie, extensive nicht-palliative Strahlentherapie oder Prüfpräparate zur Behandlung von Krebs) • Jegliche pflanzlichen Präparate (z. B. pflanzliche Ergänzungsmittel oder traditionelle chinesische Arzneimittel), die zur Behandlung der untersuchten Krankheit bestimmt sind. Die Verwendung von Marihuana und seiner Derivate zur Behandlung von Symptomen im Zusammenhang mit Krebs ist zulässig, wenn sie auf ärztliche Verschreibung hin erworben wurden oder wenn ihre Verwendung (auch ohne ärztliche Verschreibung) lokal legalisiert wurde. • Impfung (z. B. Varizellen, Zoster, Gelbfieber, Rotavirus, orale Polio und Masern, Mumps, Röteln) innerhalb von 100 Tagen nach der letzten Dosis von Nivolumab ohne oder mit Ipilimumab • Bei Teilnehmenden, die Irinotecan erhalten: Gleichzeitige Anwendung von nicht-topischen Medikamenten, die starke Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 oder starke Inhibitoren von UGT1A1 sind • Bei Teilnehmenden, die Bevacizumab erhalten: Eine laufende Behandlung mit Aspirin (> 325 mg pro Tag) oder anderen Medikamenten, die zu gastrointestinalen Ulzerationen führen können		
(1) Die Behandlung erfolgte jeweils in 6-wöchentlichen Zyklen (Zyklus 1 und 2) bzw. in 4-wöchentlichen Zyklen (ab Zyklus 3). (2) Ausnahme von der max. Behandlungsdauer in Arm A und B: Patient:innen mit spätem Ansprechen (während des zweiten Jahres der Behandlung), sollten die Behandlung ab dem Beginn des Ansprechens weitere 12 Monate fortsetzen. (3) Die Wahl des Chemotherapieregimes musste vor Randomisierung erfolgen und dokumentiert werden. i. v.: intravenös; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CA209-8HW)

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 202)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 101)	Gesamt (N = 303)
Demografische Merkmale zu Baseline			
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	60,6 (13,95)	61,5 (15,14)	60,9 (14,34)
Median	62,0	65,0	63,0
Min; Max	21; 86	26; 87	21; 87
Alterskategorien (n (%))			
< 65 Jahre	117 (57,9)	46 (45,5)	163 (53,8)
≥ 65 Jahre	85 (42,1)	55 (54,5)	140 (46,2)
< 75 Jahre	165 (81,7)	85 (84,2)	250 (82,5)
≥ 75 Jahre	37 (18,3)	16 (15,8)	53 (17,5)
Geschlecht (n (%))			
Männlich	95 (47,0)	45 (44,6)	140 (46,2)
Weiblich	107 (53,0)	56 (55,4)	163 (53,8)
Abstammung (n (%))			
Weiß	176 (87,1)	85 (84,2)	261 (86,1)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (1,0)	2 (2,0)	4 (1,3)
Asiatisch	19 (9,4)	13 (12,9)	32 (10,6)
Andere	5 (2,5)	1 (1,0)	6 (2,0)
Region (n (%))			
USA/Kanada/Europa ¹	133 (65,8)	71 (70,3)	204 (67,3)
Asien ¹	19 (9,4)	11 (10,9)	30 (9,9)
Rest der Welt ¹	50 (24,8)	19 (18,8)	69 (22,8)
ECOG-Perfomance-Status (n (%))			
0	111 (55,0)	52 (51,5)	163 (53,8)
1	91 (45,0)	49 (48,5)	140 (46,2)
Körpergewicht (kg)			
Median	67,45	71,00	68,00
Min; Max	37,0; 178,0	39,3; 128,0	37,0; 178,0
Erkrankungsspezifische Merkmale zu Baseline			
Zeit von initialer Diagnose bis Randomisierung (n (%))			
< 1 Jahr	117 (57,9)	64 (63,4)	181 (59,7)
1 bis < 3 Jahre	58 (28,7)	24 (23,8)	82 (27,1)
≥ 3 Jahre	27 (13,4)	12 (11,9)	39 (12,9)
Nicht berichtet	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Tumorstadium zur initialen Diagnose (n (%))			
Stadium II	43 (21,3)	17 (16,8)	60 (19,8)
Stadium III	73 (36,1)	35 (34,7)	108 (35,6)
Stadium IV	85 (42,1)	49 (48,5)	134 (44,2)
Nicht berichtet	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Tumorstadium zu Studieneinschluss (n (%))			
Stadium IVA	80 (39,6)	43 (42,6)	123 (40,6)
Stadium IVB	60 (29,7)	27 (26,7)	87 (28,7)
Stadium IVC	62 (30,7)	31 (30,7)	93 (30,7)

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 202)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 101)	Gesamt (N = 303)
Vorherige Therapielinien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms gemäß CRF (n (%))			
0	190 (94,1)	91 (90,1)	281 (92,7)
1	10 (5,0)	8 (7,9)	18 (5,9)
≥ 2	1 (0,5)	1 (1,0)	2 (0,7)
Nicht berichtet	1 (0,5)	1 (1,0)	2 (0,7)
Lage des Tumors (n (%))			
Zökum	19 (9,4)	15 (14,9)	34 (11,2)
Kolon aufsteigend	89 (44,1)	40 (39,6)	129 (42,6)
Kolon quer	29 (14,4)	13 (12,9)	42 (13,9)
Kolon absteigend	25 (12,4)	9 (8,9)	34 (11,2)
Sigma	15 (7,4)	13 (12,9)	28 (9,2)
Rektum/Rektosigmoidaler Übergang	24 (11,9)	11 (10,9)	35 (11,6)
Unbekannt ²	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Seite des Tumors gemäß CRF (n (%))			
Linksseitig	64 (31,7)	33 (32,7)	97 (32,0)
Rechtsseitig	138 (68,3)	68 (67,3)	206 (68,0)
Zelltyp (n (%))			
Adenokarzinom	193 (95,5)	95 (94,1)	288 (95,0)
Anderer Typ	9 (4,5)	6 (5,9)	15 (5,0)
Histologische Bewertung (n (%))			
GX	28 (13,9)	18 (17,8)	46 (15,2)
G1	22 (10,9)	13 (12,9)	35 (11,6)
G2	74 (36,6)	38 (37,6)	112 (37,0)
G3	71 (35,1)	32 (31,7)	103 (34,0)
G4	6 (3,0)	0	6 (2,0)
Nicht berichtet	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Leber-Metastasen gemäß BICR (n (%))			
Ja	76 (37,6)	42 (41,6)	118 (38,9)
Nein	123 (60,9)	59 (58,4)	182 (60,1)
Nicht berichtet	3 (1,5)	0	3 (1,0)
Lungen-Metastasen gemäß BICR (n (%))			
Ja	44 (21,8)	25 (24,8)	69 (22,8)
Nein	155 (76,7)	76 (75,2)	231 (76,2)
Nicht berichtet	3 (1,5)	0	3 (1,0)
Peritoneale Metastasen gemäß BICR (n (%))			
Ja	84 (41,6)	43 (42,6)	127 (41,9)
Nein	115 (56,9)	58 (57,4)	173 (57,1)
Nicht berichtet	3 (1,5)	0	3 (1,0)
PD-L1-Status (n (%))			
≥ 1 %	43 (21,3)	12 (11,9)	55 (18,2)
< 1 %	145 (71,8)	80 (79,2)	225 (74,3)
Nicht auswertbar/Unbestimmt	3 (1,5)	0	3 (1,0)
Nicht berichtet	11 (5,4)	9 (8,9)	20 (6,6)

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 202)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 101)	Gesamt (N = 303)
dMMR und/oder MSI-H gemäß lokaler Testung (n (%))			
dMMR und/oder MSI-H	200 (99,0)	101 (100,0)	301 (99,3)
pMMR und MSS ³	2 (1,0)	0	2 (0,7)
Andere ⁴	0	0	0
MSI-H und/oder dMMR gemäß zentraler Testung (n (%))			
MSI-H und/oder dMMR	171 (84,7)	84 (83,2)	255 (84,2)
MSS und pMMR	21 (10,4)	12 (11,9)	33 (10,9)
Andere ³	10 (5,0)	5 (5,0)	15 (5,0)
BRAF/KRAS/NRAS Mutationsstatus (n (%))			
BRAF/KRAS/NRAS allesamt Wildtyp	47 (23,3)	23 (22,8)	70 (23,1)
BRAF mutiert	52 (25,7)	24 (23,8)	76 (25,1)
KRAS oder NRAS mutiert	43 (21,3)	21 (20,8)	64 (21,1)
BRAF und KRAS/NRAS mutiert	5 (2,5)	2 (2,0)	7 (2,3)
Unbekannt	55 (27,2)	31 (30,7)	86 (28,4)
Lynch-Syndrom (n (%))			
Ja	22 (10,9)	17 (16,8)	39 (12,9)
Nein	135 (66,8)	49 (48,5)	184 (60,7)
Unbekannt	44 (21,8)	30 (29,7)	74 (24,4)
Nicht berichtet	1 (0,5)	5 (5,0)	6 (2,0)
ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023			
(1) <u>USA/Kanada/Europa</u> : Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Rumänien, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich und USA; <u>Asien</u> : China, Japan; <u>Rest der Welt</u> : Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Türkei			
(2) Umfasst auch weitere, nicht aufgeführte Lokalisationen.			
(3) Aufgrund eines Fehlers wurden 2 Patient:innen randomisiert, die gemäß lokaler Testung keine dMMR/MSI-H aufwiesen.			
(4) Umfasst alle Kombinationen außer den oben genannten.			
1L: Erstlinie; BICR: <i>Blinded Independent Central Review</i> ; BRAF: v-Raf murines Sarkoma virales Onkogen Homolog B1; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; ITT: <i>Intention to treat</i> ; kg: Kilogramm; KRAS: <i>Kirsten rat sarcome</i> Proto-Onkogen Homolog; Max: Maximum; Min: Minimum; MMR: Mismatch-Reparatur; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität; MSI-L: Niedrige Mikrosatelliteninstabilität; MSS: Stabiler Mikrosatellitenstatus; NRAS: <i>Neuroblastoma RAS Viral (V-Ras) Oncogene Homolog</i> ; PD-L1: <i>Programmed death-ligand 1</i> ; pMMR: Funktionale Mismatch-Reparatur; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-13: Behandlungsstatus der Studienteilnehmenden – Studie CA209-8HW

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 202)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 101)	Gesamt (N = 303)
Randomisiert	202	101	303
Behandelt (n (%))	200 (99,0)	88 (87,1)	288 (95,0)
Gründe, nicht behandelt zu werden (n (%)) ¹			
Zustimmung zurückgezogen	0	6 (5,9)	6 (2,0)
Studienkriterien nicht länger erfüllt	1 (0,5)	2 (2,0)	3 (1,0)
Sonstige ²	1 (0,5)	5 (5,0)	6 (2,0)
Behandlungsstatus (n (%)) ¹			
Behandlung laufend	42 (21,0)	6 (6,8)	48 (16,7)
Behandlung abgeschlossen	62 (31,0)	0	62 (21,5)
Behandlung abgebrochen	96 (48,0)	82 (93,2)	178 (61,8)
Gründe für den Abbruch der Behandlung (n (%)) ¹			
Zustimmung zurückgezogen	0	1 (1,1)	1 (0,3)
Tod	2 (1,0)	0	2 (0,7)
Schwangerschaft	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Studienkriterien nicht länger erfüllt	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Krankheitsprogression	38 (19,0)	61 (69,3)	99 (34,4)
Toxizität der Studienmedikation	36 (18,0)	4 (4,5)	40 (13,9)
UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation	12 (6,0)	5 (5,7)	17 (5,9)
Maximaler klinischer Nutzen erreicht	0	8 (9,1)	8 (2,8)
Sonstige	6 (3,0)	3 (3,4)	9 (3,0)
ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023			
(1) Prozentzahlen bezogen auf die Anzahl der behandelten Patient:innen			
(2) Zu den genannten Gründen gehören: Irrtümliche Randomisierung der Patient:in (1 Fall in Arm B); Patient:in lehnte die Chemotherapie ab (3 Fälle in Arm C); Patient:in änderte ihre/seine Meinung (1 Fall in Arm C); Patient:in wollte die Behandlung abbrechen (1 Fall in Arm C).			
1L: Erstlinie; ITT: <i>Intention to treat</i> ; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)			

Tabelle 4-14: Behandlungsdauer – Studie CA209-8HW

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 200)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 88)
Behandlungsdauer (Monate) ¹		
Mittelwert	13,26	5,41
Median (Min; Max)	13,52 (0,0; 32,3)	3,96 (0,1; 27,5)
> 3 Monate (%)	151 (75,5)	50 (56,8)
> 6 Monate (%)	137 (68,5)	32 (36,4)
> 9 Monate (%)	122 (61,0)	15 (17,0)
> 12 Monate (%)	106 (53,0)	7 (8,0)
Zeit bis zum Abbruch der Behandlung (Monate) ^{1,2}		
Median (95%-Konfidenzintervall)	21,36 (14,78; 23,20)	9,46 (7,23; 13,90)
Sicherheitspopulation der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023		
(1) Zeit von der ersten Dosis bis zur letzten Dosis		
(2) Ermittelt mittels Kaplan-Meier-Methode; Patient:innen mit laufender Behandlung wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Dosis zensiert		
1L: Erstlinie; Max: Maximum; Min: Minimum		

Tabelle 4-15: Beobachtungsdauer – Studie CA209-8HW

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 202)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 101)
Zeit bis zum letzten dokumentierten Patientenkontakt oder Tod (Monate)		
Mittelwert (SD)	24,62 (13,567)	20,02 (13,583)
Median	24,89	17,22
Min; Max	0,2; 48,4	0,0; 47,2
Zeit bis zum Datenschnitt (Monate) ¹		
Mittelwert (SD)	29,21 (11,519)	29,32 (11,473)
Median	31,52	31,28
Min; Max	6,1; 48,4	7,0; 47,7
ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023		
(1) Definiert als gesamte Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datenschnitt (ungeachtet vorheriger Studienabbrüche oder Todesfälle)		
1L: Erstlinie; ITT: <i>Intention to treat</i> ; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung		

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 CA209-8HW

Studiendesign

Die Studie CA209-8HW ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, deren Teilnehmende im Verhältnis 2:2:1 in die folgenden drei Behandlungsarme randomisiert wurden (siehe Tabelle 4-11):

- Arm A: Nivolumab-Monotherapie
- Arm B: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden als Nivo+Ipi bezeichnet)
- Arm C: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet)

Alle Studienteilnehmer mussten ein histologisch bestätigtes nicht resezierbares, metastasiertes oder rezidivierendes Kolorektalkarzinom mit einer gemäß lokalen Standards nachgewiesenen Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hohen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) aufweisen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Anzahl vorheriger Therapielinien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (0 vs. 1 vs. ≥ 2) und Seite des Tumors (links- vs. rechtsseitig). Patient:innen mit ≥ 2 Vortherapien konnten ausschließlich in Arm A oder B randomisiert werden. Um einen hinreichenden Anteil an 1L-Patient:innen einzuschließen, erfolgte die Rekrutierung in zwei Phasen: In der ersten Phase konnten Patient:innen unabhängig von ihrer Therapielinie eingeschlossen werden (geplante Randomisierung von 560 Patient:innen). In der zweiten Phase wurden ausschließlich 1L-Patient:innen eingeschlossen (geplante Randomisierung weiterer 271 Patient:innen).

Studienbehandlung

In Arm A bestand die Studienbehandlung in den ersten 12 Wochen aus einer 2-wöchentlichen Gabe von Nivolumab in einer Dosis von 240 mg (insgesamt 6 Gaben) und ab Woche 13 aus einer 4-wöchentlichen Gabe von Nivolumab in einer Dosis von 480 mg.

In Arm B bestand die Studienbehandlung in den ersten 12 Wochen aus einer 3-wöchentlichen Gabe von Nivolumab in einer Dosis von 240 mg und Ipilimumab in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht (jeweils insgesamt 4 Gaben) und ab Woche 13 aus einer 4-wöchentlichen Gabe von Nivolumab in einer Dosis von 480 mg. Die Dosierung des Therapieregimes steht im Einklang mit den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab [1, 3].

In Arm C erhielten Patient:innen entsprechend der vor Randomisierung getroffenen Wahl ihrer Prüfarzt:in eines der folgenden Chemotherapieregime:

- mFOLFOX6
- mFOLFOX6 + Bevacizumab
- mFOLFOX6 + Cetuximab
- FOLFIRI
- FOLFIRI + Bevacizumab
- FOLFIRI + Cetuximab

Grundsätzlich erfolgte die Behandlung bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, einem Behandlungsabbruch aus anderen Gründen oder – bei Patient:innen in Arm A und B – höchstens bis zum Erreichen der maximalen Nivolumab-Behandlungsdauer von 2 Jahren. Patient:innen aus Arm C hatten nach Progression die Möglichkeit zu einem Therapiewechsel auf Nivo+Ipi (Crossover). Weitere Details zur Intervention können Tabelle 4-11 entnommen werden.

Primäre Studienziele

Die primären Ziele der Studie sind:

1. Der Vergleich des PFS gemäß BICR zwischen Nivo+Ipi (Arm B) und Chemotherapie (Arm C) bei 1L-Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR oder MSI-H.
2. Der Vergleich des PFS gemäß BICR zwischen Nivo+Ipi (Arm B) und Nivolumab-Monotherapie (Arm A) bei Patient:innen aller Therapielinien mit zentral bestätigter dMMR oder MSI-H.

Relevante Ergebnisse zur Teilpopulation der 1L-Patient:innen

Die dem vorliegenden Dossier zugrunde liegende Indikationserweiterung beruht auf den Ergebnissen der ersten präspezifizierten Interimsanalyse (Interimsanalyse 1a), die zum Vergleich des PFS zwischen Arm B und C bei 1L-Patient:innen durchgeführt wurde (entsprechend einem der primären Endpunkte der Studie). Bei dem zugrunde liegenden Datenschnitt vom 12. Oktober 2023 handelt es sich um den bislang aktuellsten und einzigen Datenschnitt, für den ein Studienbericht mit separaten Ergebnissen für die hier relevante Teilpopulation der 1L-Patient:innen vorliegt. Alle Auswertungen zu diesem Datenschnitt betreffen entsprechend der präspezifizierten Testhierarchie ausschließlich den Nivo+Ipi-Arm und den Chemotherapie-Arm. Der primäre Studienbericht vom 6. Dezember 2024 beruht zwar auf einem späteren Datenschnitt (28. August 2024), bildet jedoch eine präspezifizierte Interimsanalyse des PFS zum Vergleich zwischen Nivo+Ipi und Nivolumab-Monotherapie bei Patient:innen aller Therapielinien ab (Interimsanalyse 1b) und umfasst somit ausschließlich therapielinienübergreifende Auswertungen (ohne separate Auswertung der 1L-Patient:innen). Aus diesem Grund stehen bislang einzig für den Datenschnitt vom 12. Oktober 2023 (Interimsanalyse 1a) relevante Ergebnisse für die Zielpopulation im vorliegenden Dossier zur Verfügung.

Entsprechend den bislang verfügbaren Ergebnissen zur relevanten Teilpopulation der 1L-Patient:innen aus Interimsanalyse 1a fokussiert sich die Darstellung der Studie im Rahmen dieses Dossiers auf Arm B und C.

Patientencharakteristika zu Baseline

Im Rahmen der Randomisierung wurden im Stratum der 1L-Patient:innen (d. h. Patient:innen ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms gemäß Angabe in der IRT) insgesamt 303 Patient:innen den Armen B und C zugeordnet: 202 in den Nivo+Ipi-Arm (Arm B) und 101 in den Chemotherapie-Arm (Arm C). Die beiden Behandlungsarme waren hinsichtlich demografischer sowie erkrankungsspezifischer Merkmale der 1L-Patient:innen zu Baseline weitgehend vergleichbar (siehe Tabelle 4-12).

Ungefähr die Hälfte der Studienteilnehmenden war weiblich (53,8 %). Das mediane Alter der Patient:innen lag bei 63 Jahren. Die Abstammung der Patient:innen wurde überwiegend als „weiß“ angegeben (86,1%). Etwa zwei Drittel aller Studienteilnehmer:innen wurden in den USA, Kanada oder Europa (67,3 %) eingeschlossen.

Bei der Mehrheit der Patient:innen lag die initiale Diagnose weniger als ein Jahr zurück (59,7 %). Entgegen der Angabe im IRT hatte ein kleiner Teil der im Stratum der 1L-Patient:innen randomisierten Studienteilnehmenden gemäß Angabe im CRF bereits eine Vortherapie (5,9 %) oder mehrere Vortherapien (0,7 %) erhalten. Aufgrund eines Fehlers wurden zudem 2 Patient:innen randomisiert, die gemäß lokaler Testung keine dMMR/MSI-H aufwiesen (beide Patient:innen wurden dem Nivo+Ipi-Arm zugeordnet). Bei allen übrigen Patient:innen lag eine lokal nachgewiesene dMMR/MSI-H vor. Der Anteil der Patient:innen, bei denen das Vorliegen einer dMMR/MSI-H durch das Zentrallabor bestätigt wurde, betrug 84,2 %. Zu Studieneinschluss wiesen alle Patient:innen eine metastasierte Erkrankung auf (19,8% Tumorstadium IVA; 35,6 % Tumorstadium IVB; 30,7% Tumorstadium IVC). Fast alle Tumore waren Adenokarzinome (95,0 %) und die Mehrheit der Tumore war rechtsseitig (68,0 %). Bei 41,9 % der Patient:innen wurden peritoneale Metastasen nachgewiesen, bei 38,9 % Leber-Metastasen und bei 22,8 % Lungen-Metastasen.

Der Anteil der Patient:innen mit einer PD-L1-Experssion < 1 % lag insgesamt bei 74,3 % und war im Nivo+Ipi-Arm (71,8 %) geringfügig niedriger als im Chemotherapie-Arm (79,2 %). Zudem lag der Anteil der Patient:innen mit Lynch-Syndrom (insgesamt 12,9 %) im Nivo+Ipi-Arm etwas niedriger als im Chemotherapie-Arm (10,9 % bzw. 16,8 %). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei insgesamt 26,6 % der Patient:innen (22,3 % im Nivo-Ipi-Arm und 34,7 % im Chemotherapie-Arm) keine Angaben zum Lynch-Syndrom vorlagen („nicht berichtet“ oder „unbekannt“).

Status der Studienteilnehmenden

Die Studie CA209-8HW wurde am 5. August 2019 begonnen (Einverständniserklärung des ersten Teilnehmenden) und läuft aktuell noch.

Von den in Arm B und C insgesamt 303 randomisierten 1L-Patient:innen (kurz: ITT-Population der 1L-Patient:innen) wurden insgesamt 288 1L-Patient:innen mit mindestens einer Dosis der

Studientherapie behandelt (kurz: Sicherheitspopulation der 1L-Patient:innen): 200 der 202 randomisierten Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm und 88 der 101 randomisierten Patient:innen im Chemotherapie-Arm (die Gründe, weshalb Patient:innen nicht behandelt wurden, sind in Tabelle 4-13 dargestellt).

Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts vom 12. Oktober 2023 befanden sich 21,0 % der Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm und 6,8 % der Patient:innen im Chemotherapie-Arm weiterhin unter Behandlung. Der Anteil der Patient:innen, die die Therapie abgebrochen hatten, war im Nivo+Ipi-Arm (48,0 %) niedriger als im Chemotherapie-Arm (93,2 %). Dieser Unterschied war überwiegend auf Therapieabbrüche aufgrund einer Progression zurückzuführen (19,0 % im Nivo+Ipi-Arm gegenüber 69,3 % im Chemotherapie-Arm). Die mediane Behandlungsdauer der Patient:innen betrug im Nivo+Ipi-Arm etwa 14 Monate und im Chemotherapie-Arm etwa 4 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer bis zum letzten dokumentierten Patientenkontakt oder Tod betrug im Nivo+Ipi-Arm etwa 25 Monate und im Chemotherapie-Arm etwa 20 Monate.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von CA209-8HW auf den deutschen Versorgungskontext

Insgesamt bilden die demografischen Charakteristika der Studienteilnehmenden die zu erwartende Zielpopulation von Nivo+Ipi in Deutschland gut ab. Die Studie wurde vorwiegend in Europa sowie den USA und Kanada durchgeführt. Insgesamt rund 5 % der Patient:innen wurden an Studienzentren in Deutschland randomisiert. Die Dosierungen der Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe entsprechen den Angaben in deutschen Leitlinien und stellen den zum Studienstart gültigen Behandlungsstandard dar. Die Studienergebnisse der Studie CA209-8HW sind daher gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-8HW	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer interaktiven Antworttechnologie (IRT) durchgeführt, so dass die Randomisierungssequenz verdeckt blieb. Es handelt sich um eine offene Studie, d. h. die Patient:innen und die Prüfarzt:innen waren während der Studie nicht gegenüber der Behandlung verblindet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Trotz des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Die nicht vorhandene Verblindung wird entsprechend bei den Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte 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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität			Morbidität			Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Verträglichkeit
	Gesamtüberleben	Todesfälle	Zusatzanalyse: PFS	Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30	Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29	Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-30	Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CR29	Unerwünschte Ereignisse
CA209-8HW	nein ¹	ja	ja ²	ja	ja	ja	ja	ja	ja
1: Gesamtüberleben wurde als Endpunkt im Rahmen der Studie erhoben, jedoch liegen aufgrund der Testhierarchie im Rahmen der bisher verfügbaren Interimsanalysen noch keine Ergebnisse vor. 2: Ergebnisse zum PFS wurden ergänzend im Abschnitt zur Mortalität dargestellt. EORTC QLQ: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>; EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale</i>									

Gemäß der präspezifizierten hierarchischen Teststrategie wurden im Rahmen der bisher verfügbaren Interimsanalysen noch keine Auswertungen des Gesamtüberlebens vorgenommen. Als bestverfügbare Evidenz werden die Anzahl der Todesfälle in den Behandlungsarmen sowie Auswertungen zum PFS dargestellt. Zudem werden deskriptive Ergebnisse zur patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität sowie zur Verträglichkeit berichtet.

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 ≥ 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. Sicherheitspopulation) und definiert werden.

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
CA209-8HW	Dargestellte Ergebnisse • Todesfälle • Zusatzanalyse: ○ PFS gemäß BICR ○ PFS gemäß BICR bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H Operationalisierung und Auswertung Die Angaben zur Mortalität umfassen alle in der Studie aufgetretenen Todesfälle unabhängig von der Todesursache. Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gemäß der präspezifizierten hierarchischen Teststrategie noch keine Analysen zum OS vorliegen, wird als bestverfügbare Evidenz zur Mortalität die Anzahl der Todesfälle pro Behandlungsarm dargestellt. Die Auswertung der Todesfälle basiert auf der Sicherheitspopulation der 1L-Patient:innen aus Arm B und C. Die zusätzlichen Auswertungen zum PFS basieren auf der ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C. <u>Zusatzanalyse: Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß BICR</u> PFS gemäß BICR ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten durch BICR festgestellten radiologischen Progression nach RECIST 1.1 oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Feststellung von Progressionen für die vorliegenden Auswertungen zum PFS erfolgte nach RECIST 1.1. durch verblindete und unabhängige Prüfer:innen (<i>blinded independent central review</i>, BICR). Entsprechende bildgebende Untersuchungen, bestehend aus einem kontrastverstärkten CT des Brustkorbs und einem CT/MRT des Abdomens, des Beckens sowie aller anderen bekannten bzw. vermuteten Krankheitsherde, wurden während der gesamten Dauer der Behandlung und darüber hinaus bis zum Vorliegen einer BICR-bestätigten Progression zu regelmäßigen Zeitpunkten durchgeführt (im ersten Jahr nach Randomisierung alle 6 Wochen, im zweiten Jahr nach Randomisierung alle 8 Wochen, im dritten Jahr nach Randomisierung alle 16 Wochen, danach alle 24 Wochen). Teilnehmende, bei denen keine Progression festgestellt wurde und die nicht verstarben, wurden am Tag ihrer letzten Tumoruntersuchung zensiert. Teilnehmende, bei denen während der Studie keine Tumoruntersuchungen durchgeführt wurden und die nicht verstarben, wurden am Tag der Randomisierung zensiert. Teilnehmende, die eine nachfolgende Krebstherapie begannen, ohne dass bei ihnen zuvor eine Progression festgestellt wurde, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumoruntersuchung vor Beginn der nachfolgenden Krebstherapie zensiert. <u>Zusatzanalyse: PFS gemäß BICR bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H</u> Ergänzend zur Analyse des PFS gemäß BICR unter Berücksichtigung aller randomisierten 1L-Patient:innen wird eine Analyse unter ausschließlicher Berücksichtigung der randomisierten 1L-Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H vorgenommen, da dies einem der beiden primären Endpunkte der Studie entspricht.
BICR: <i>blinded independent central review</i>; CT: Computertomografie; HR: Hazard Ratio; ITT: <i>Intention to treat</i>; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: <i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in der Studie CA209-8HW

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-8HW	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die fehlende Verblindung der Endpunkterhebenden stellt für den Endpunkt Mortalität keinen Verzerrungsaspekt dar, da der Tod ein eindeutiges, objektiv erfassbares Ereignis darstellt. Auch für die zusätzlich dargestellten Auswertungen zum PFS führt das offene Studiendesign aufgrund der verblindeten Bewertung gemäß BICR nicht zu einer erhöhten Verzerrung. Die Auswertung zu Todesfällen erfolgte auf Basis der behandelten Patient:innen. Wie viele der randomisierten, aber nicht behandelten Patient:innen (2 Patient:innen im Chemotherapie-Arm und 13 Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm) verstorben sind, ist nicht bekannt, solange die Auswertung des Gesamtüberlebens noch aussteht. Die Nichtberücksichtigung dieser Patient:innen beeinflusst das Verzerrungspotenzial im vorliegenden Fall jedoch nicht im relevanten Maß, da sich das Gesamtbild der Ergebnisse selbst im Extremfall nicht relevant verändern würde. Die zusätzliche Auswertung zum PFS wurde dem ITT-Prinzip entsprechend auf Basis aller randomisierten 1L-Patient:innen durchgeführt (mit Ausnahme der zusätzlichen Sensitivitätsanalyse des PFS, die auf randomisierte Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H beschränkt wurde).

Bis zum vorliegenden Datenschnitt hatten 22,3 % der Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm und 68,3 % der Patient:innen im Chemotherapie-Arm (einschließlich Crossover der Patient:innen im Chemotherapie-Arm) eine nachfolgende Krebstherapie erhalten. Im Nivo+Ipi-Arm waren Chemotherapeutika die häufigsten Wirkstoffe der Folgetherapie, insbesondere Fluorouracil (12,4 %), Oxaliplatin (9,9 %) und Irinotecan (8,9 %), sowie Bevacizumab (7,4 %). Im Chemotherapie-Arm stellte die Crossover-Therapie mit Nivo+Ipi (44,6 %) die häufigste Folgetherapie dar, gefolgt von den Wirkstoffen Pembrolizumab (14,9 %), Bevacizumab (6,9 %), Fluorouracil (5,0 %), Oxaliplatin (5,0 %) und Irinotecan (5,0 %). Die eingesetzten Folgetherapien – insbesondere der sehr häufige Einsatz von Immuntherapien (Nivo+Ipi oder

Pembrolizumab) im Chemotherapie-Arm – spricht für eine adäquate Versorgung und steht in Einklang mit der erwarteten Behandlungsrealität von Patient:innen in Deutschland. Daher wird hinsichtlich der Folgetherapien kein verzerrender Aspekt ausgemacht. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial ist daher insgesamt als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-20: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-8HW

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 202)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 101)
Patient:innen mit einer nachfolgenden Krebstherapie¹ (%)		
Insgesamt	45 (22,3)	69 (68,3)
Nachfolgende Radiotherapie	1 (0,5)	1 (1,0)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff	5 (2,5)	5 (5,0)
Nachfolgende systemische Therapie	39 (19,3)	68 (67,3)
Crossover-Therapie mit Nivo+Ipi	0	45 (44,6)
Ipilimumab	0	2 (2,0)
Pembrolizumab	6 (3,0)	15 (14,9)
Nivolumab	2 (1,0)	4 (4,0)
Camrelizumab	0	1 (1,0)
Tislelizumab	0	1 (1,0)
Cetuximab	9 (4,5)	1 (1,0)
Panitumumab	3 (1,5)	1 (1,0)
Oxaliplatin	20 (9,9)	5 (5,0)
Bevacizumab	15 (7,4)	7 (6,9)
Aflibercept	3 (1,5)	0
Fluorouracil	25 (12,4)	5 (5,0)
Irinotecan	18 (8,9)	5 (5,0)
Capecitabin	4 (2,0)	3 (3,0)
Irinotecan Hydrochlorid	1 (0,5)	0
Raltitrexed	1 (0,5)	0
Tipiracil Hydrochlorid; Trifluridin	1 (0,5)	0
Tipiracil; Trifluridin	1 (0,5)	0
Encorafenib	3 (1,5)	1 (1,0)
ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023		
(1) Beinhaltet auch Patient:innen mit Crossover, d. h. Patient:innen aus dem Chemotherapie-Arm, die nach einer Progression auf die Therapie mit Nivo+Ipi wechselten.		

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität aus der Studie CA209-8HW – Todesfälle

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 200)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 88)
Todesfälle		
Anzahl der Todesfälle (%)	44 (22,0)	37 (42,0)
Sicherheitspopulation der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023		

Bis zum vorliegenden Datenschnitt verstarben 22,0 % der im Nivo+Ipi-Arm behandelten Patient:innen und 42,0 % der im Chemotherapie-Arm behandelten Patient:innen.

Zusatzanalyse***Progressionsfreies Überleben (PFS)***

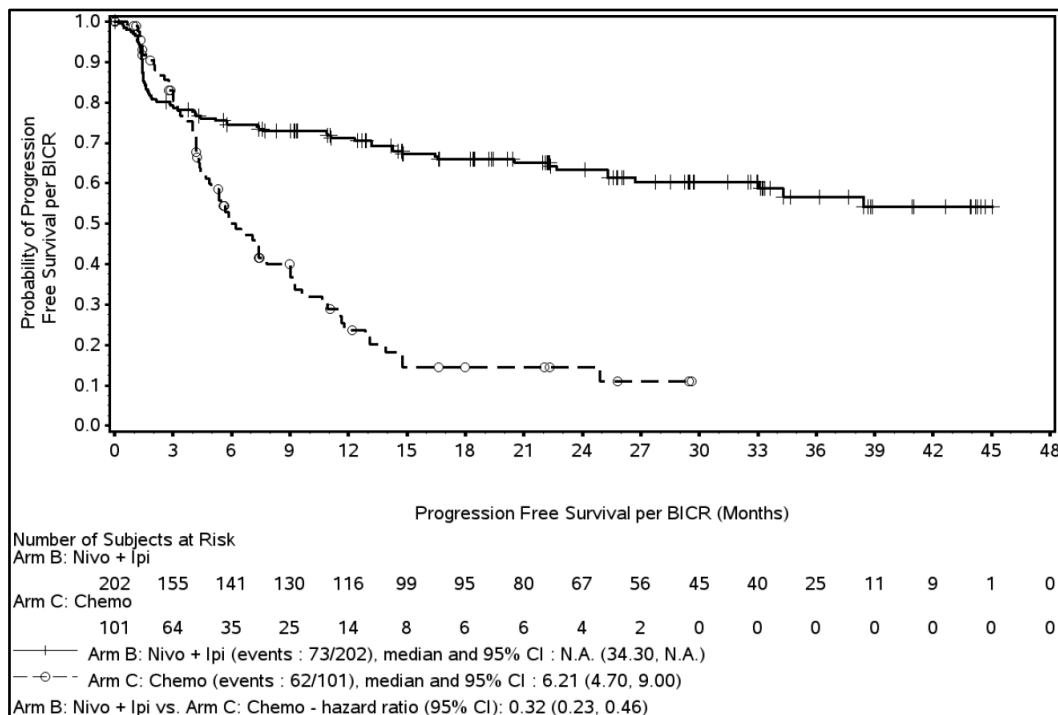
Tabelle 4-22: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität aus der Studie CA209-8HW – Zusatzanalyse: PFS gemäß BICR

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 202)			Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 101)			Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ¹ (Monaten) [95-%-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median ¹ (Monaten) [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ²	p-Wert ³
PFS gemäß BICR								
Insgesamt	202	73 (36,1)	N. A. [34,30; N. A.]	101	62 (61,4)	6,21 [4,70; 9,00]	0,32 [0,23; 0,46]	< 0,0001
Sensitivitätsanalyse: Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H	171	48 (28,1)	N. A. [38,44; N. A.]	84	52 (61,9)	5,85 [4,37; 7,79]	0,21 [0,14; 0,32]	< 0,0001
ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023								
(1) Kaplan-Meier-Schätzer								
(2) Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Seite des Tumors gemäß IRT (linksseitig, rechtsseitig)								
(3) Log-Rank-Test stratifiziert nach Seite des Tumors gemäß IRT (linksseitig, rechtsseitig)								
KI: Konfidenzintervall; N. A.: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben								

Insgesamt ergab sich beim PFS gemäß BICR ein deutlich ausgeprägter, statistisch signifikanter Vorteil für den Nivo+Ipi-Arm (HR [95%-KI]: 0,32 [0,23; 0,46]; $p < 0,0001$). Das mediane PFS war im Nivo+Ipi-Arm noch nicht erreicht (Median [95%-KI]: N. A. [34,30; N. A.]), wobei die Untergrenze des 95%-KI darauf hindeutet, dass der Median wahrscheinlich 34 Monate übersteigt. Im Chemotherapie-Arm war das mediane PFS mit etwa 6 Monaten (Median [95%-KI]: 6,2 [4,7; 9,0]) deutlich kürzer.

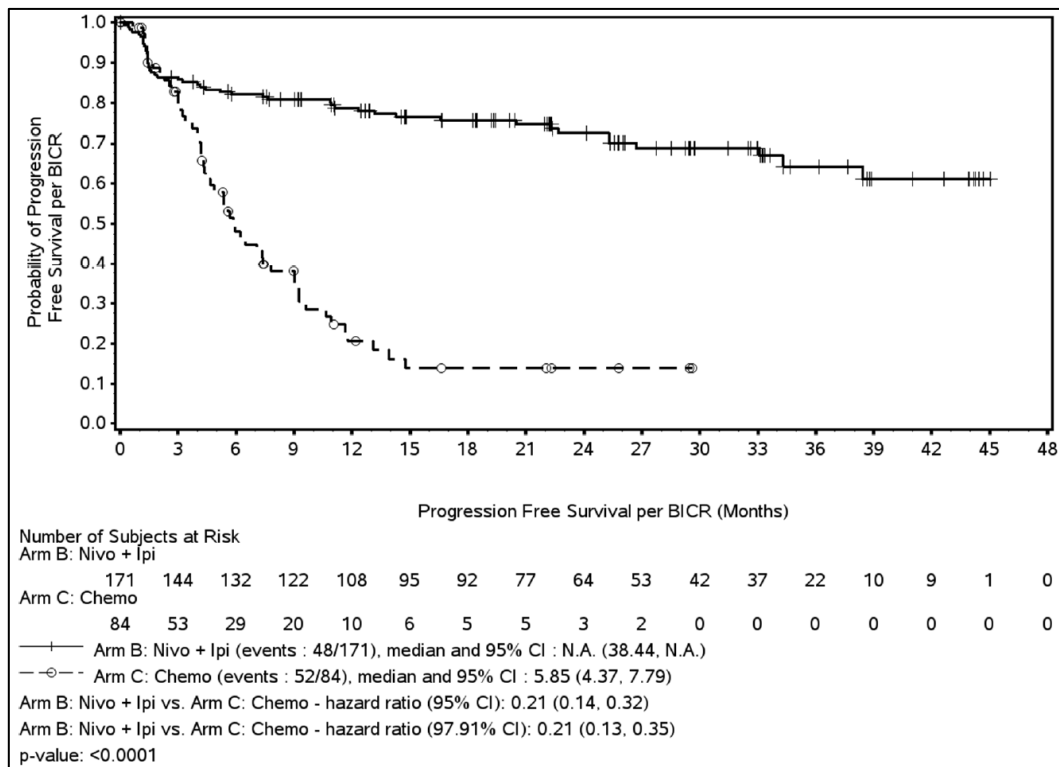
In der Auswertung zum PFS gemäß BICR bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm. Hier fiel der Effekt zugunsten von Nivo+Ipi sogar noch größer aus als in der Gesamtpopulation der randomisierten 1L-Patient:innen (HR [95%-KI]: 0,21 [0,14; 0,32]; $p < 0,0001$).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den beschriebenen Auswertungen des PFS sind in Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3 dargestellt.



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Abbildung 4-2: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität aus der Studie CA209-8HW – Kaplan-Meier-Plot zum PFS gemäß BICR, insgesamt



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C (nur Patient:innen mit zentral bestätigter MSI-H/dMMR); Datenschnitt 10/2023

Abbildung 4-3: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität aus der Studie CA209-8HW – Kaplan-Meier-Plot zum PFS gemäß BICR, Patient:innen mit zentral bestätigter MSI-H/dMMR

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Allgemein wird für die Ergebnisse der Studie CA209-8HW von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (vgl. Angaben in Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.2 Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS in der Studie CA209-8HW

Studie	Operationalisierung
CA209-8HW	Dargestellte Ergebnisse Verlaufsdarstellung der mittleren Änderung der EQ-5D-VAS pro Erhebungszeitpunkt (deskriptive Auswertung) Operationalisierung und Auswertung Die Erhebung des Gesundheitszustandes mit der EQ-5D-VAS erfolgte auf einer 20 cm hohen, vertikal abgestuften Skala von 0 bis 100, auf der Patient:innen die Frage nach ihrem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantworteten. Dabei steht 0 (am unteren Ende der Skala) für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 (am oberen Ende) für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die EQ-5D-VAS wurde in der Studie CA209-8HW am ersten Tag des ersten und zweiten Therapie-Zyklus (effektiv alle 6 Wochen) und anschließend alle 8 Wochen, jeweils zu Beginn der Visite (vor Gabe der Studienbehandlung), erhoben. Zusätzlich wurde die EQ-5D-VAS im Rahmen der ersten beiden Follow-up-Visiten (Follow-up-Visite 1: 30 ± 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung; Follow-up-Visite 2: 100 ± 7 Tage nach der Follow-up-Visite 1) und der Survival-Follow-up-Visiten (jeweils alle 3 Monate nach der Follow-up-Visite 2) erhoben. Bei der Auswertung wurden alle randomisierten 1L-Patient:innen aus Arm B und C der Studie berücksichtigt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt anhand einer grafischen Abbildung der mittleren Änderung pro Behandlungsarm im Studienverlauf. Nach Crossover erhobene Daten aus Arm C wurden nicht einbezogen.
EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions Visual Analogue Scale</i>	

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS in der Studie CA209-8HW

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-8HW	niedrig	nein	ja	ja	nein ^a	hoch
a: Der Anteil der Patient:innen, die aufgrund fehlender Werte nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten, unterscheidet sich zwischen den Studienarmen und weist insgesamt eine relevante Größenordnung auf.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

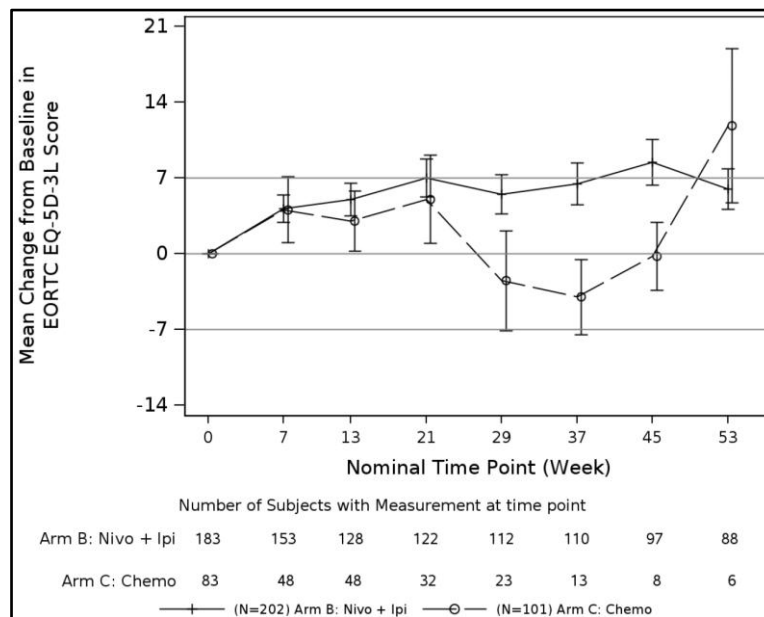
In der Studie CA209-8HW waren die Patient:innen nicht verblindet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung der EQ-5D-VAS durch die Patient:innen hatte. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der 1L-Patient:innen, wobei aufgrund fehlender Werte – insbesondere im Chemotherapie-Arm – ein relevanter Anteil der Patient:innen in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte (siehe Angaben im nachfolgenden Abschnitt). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

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.

Anteil der auswertbaren Patient:innen

Der Anteil der Patient:innen mit Angaben zur Änderung der EQ-5D-VAS sank im Nivo+Ipi-Arm ab Woche 13 unter die Marke von 70 % und lag im Chemotherapie-Arm bereits von Beginn an (d. h. ab der ersten Visite nach Therapiebeginn) unter dieser Marke. Die fehlenden Werte sind zum Großteil durch die Progression der Erkrankung begründet.

Mittlere Änderung im Behandlungsverlauf



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Positive Werte zeigen eine Verbesserung des Gesundheitszustands.

Abbildung 4-4: Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung

Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Vorliegen eines Unterschieds zwischen den Studienarmen wurde anhand der Abbildung der mittleren Änderungen im Behandlungsverlauf beurteilt (siehe Abbildung 4-4).

Bezogen auf die Mittelwerte zeigten sich im Nivo+Ipi-Arm ausschließlich numerische Verbesserungen, während im Chemotherapie-Arm auch numerische Verschlechterungen beobachtet wurden. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen schwankten jedoch im Verlauf, so dass insgesamt keine klare Tendenz zum Vorteil von Nivo+Ipi abgeleitet werden kann.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Allgemein wird für die Ergebnisse der Studie CA209-8HW von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (vgl. Angaben in Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209-8HW

Studie	Operationalisierung
CA209-8HW	Dargestellte Ergebnisse - Verlaufsdarstellung der mittleren Änderung der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 pro Erhebungszeitpunkt (deskriptive Auswertung) Operationalisierung und Auswertung Die folgenden Skalen (bzw. Einzelitems) des EORTC QLQ-C30 werden zur Symptomatik gezählt: - Fatigue (3 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) - Übelkeit und Erbrechen (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) - Schmerzen (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) - Dyspnoe (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) - Schlaflosigkeit (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) - Appetitminderung (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) - Obstipation (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) - Diarrhoe (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) Alle Ergebnisse wurden transformiert, sodass die möglichen Werte von 0-100 Punkte reichen. Höhere Werte entsprechen einer stärkeren Symptomatik. Der EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie CA209-8HW am ersten Tag des ersten und zweiten Therapie-Zyklus (effektiv alle 6 Wochen) und anschließend alle 8 Wochen, jeweils zu Beginn der Visite (vor Gabe der Studienbehandlung), erhoben. Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-C30 im Rahmen der ersten beiden Follow-up-Visiten (Follow-up-Visite 1: 30 ± 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung; Follow-up-Visite 2: 100 ± 7 Tage nach der Follow-up-Visite 1) und der Survival-Follow-up-Visiten (jeweils alle 3 Monate nach der Follow-up-Visite 2) erhoben. Bei der Auswertung wurden alle randomisierten 1L-Patient:innen aus Arm B und C der Studie berücksichtigt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt separat pro Skala anhand einer grafischen Abbildung der mittleren Änderung pro Behandlungsarm im Studienverlauf. Nach Crossover erhobene Daten aus Arm C wurden nicht einbezogen. EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module</i>

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 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209-8HW

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-8HW	niedrig	nein	ja	ja	nein ^a	hoch
a: Der Anteil der Patient:innen, die aufgrund fehlender Werte nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten, unterscheidet sich zwischen den Studienarmen und weist insgesamt eine relevante Größenordnung auf.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

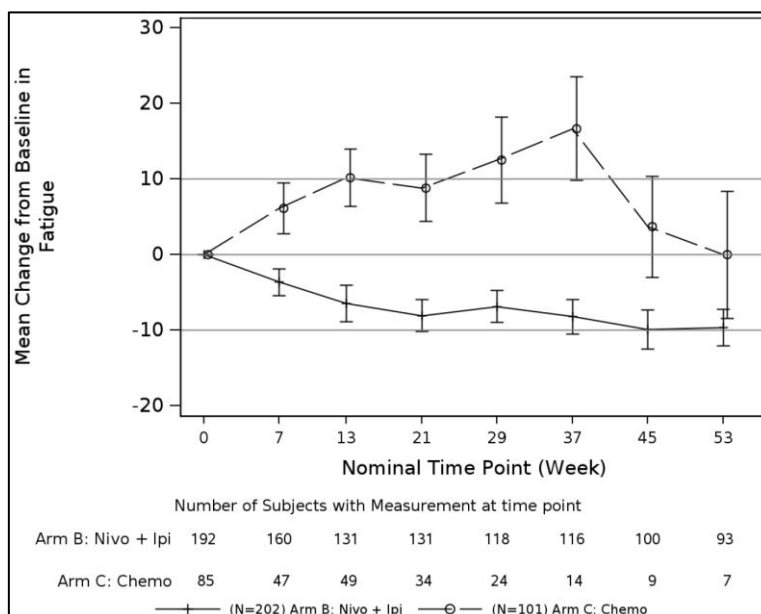
In der Studie CA209-8HW waren die Patient:innen nicht verblindet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung des EORTC QLQ-C30 durch die Patient:innen hatte. Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population, wobei aufgrund fehlender Werte – insbesondere im Chemotherapie-Arm – ein relevanter Anteil der Patient:innen in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte (siehe Angaben im nachfolgenden Abschnitt). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

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.

Anteil der auswertbaren Patient:innen

Der Anteil der Patient:innen mit Angaben zur Änderung des EORTC QLQ-C30 sank im Nivo+Ipi-Arm ab Woche 13 unter die Marke von 70 % und lag im Chemotherapie-Arm bereits von Beginn an (d. h. ab der ersten Visite nach Therapiebeginn) unter dieser Marke. Die fehlenden Werte sind zum Großteil durch die Progression der Erkrankung begründet.

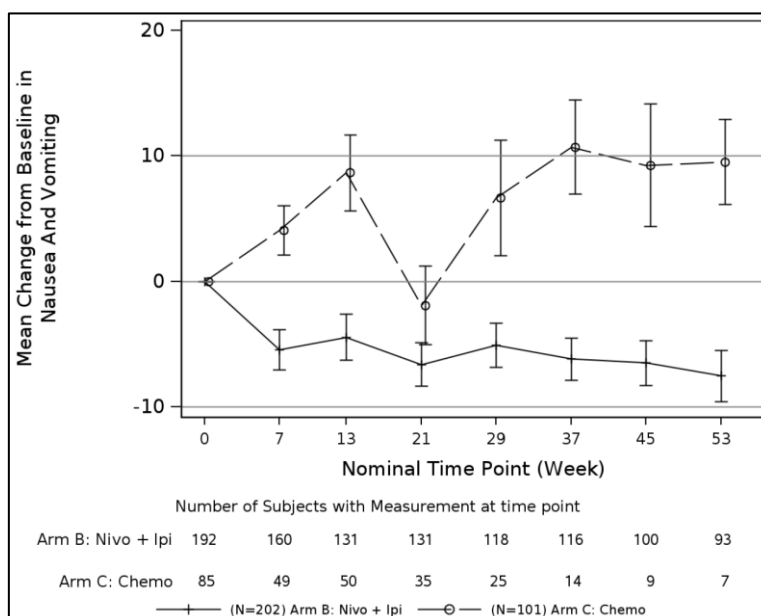
Mittlere Änderung im Behandlungsverlauf



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

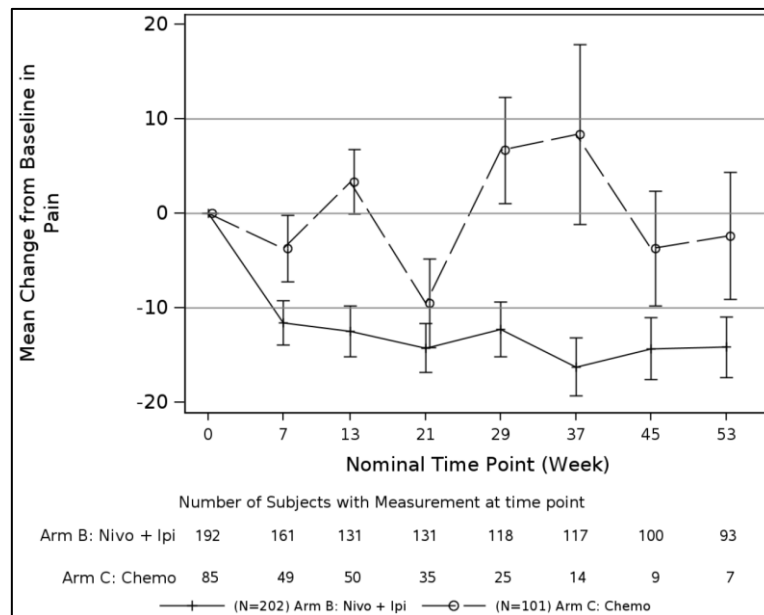
Abbildung 4-5: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Fatigue“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

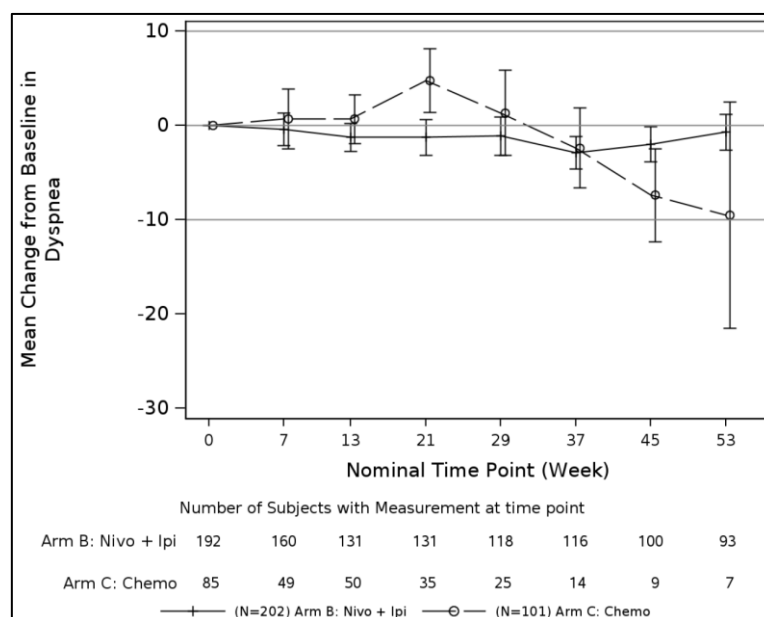
Abbildung 4-6: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Übelkeit und Erbrechen“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

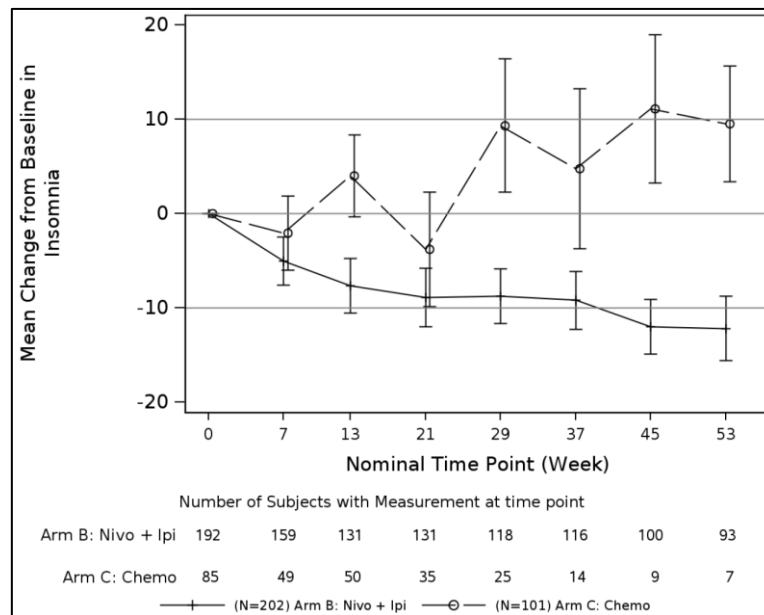
Abbildung 4-7: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Schmerzen“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

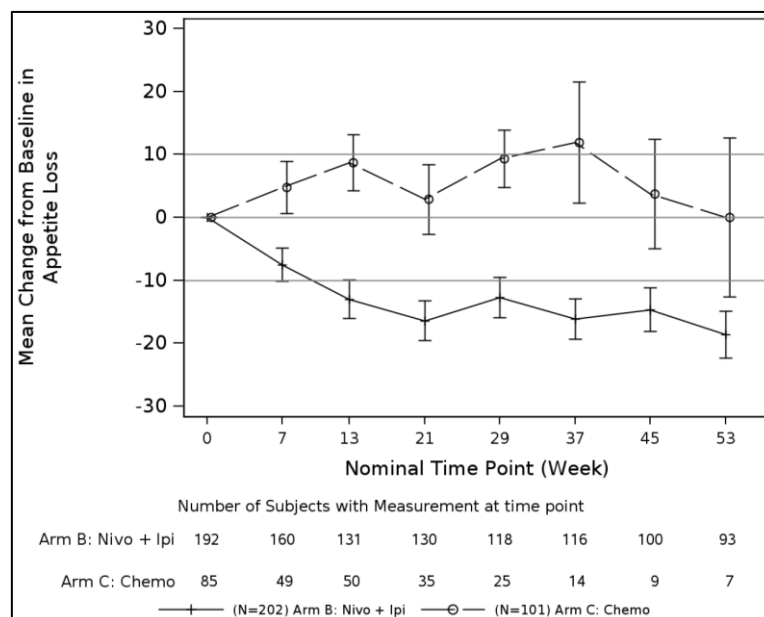
Abbildung 4-8: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Dyspnoe“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

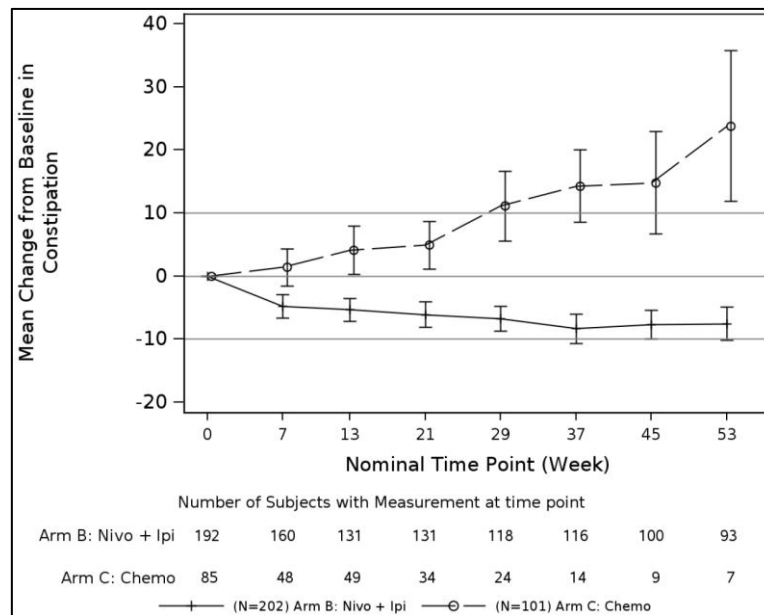
Abbildung 4-9: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Schlaflosigkeit“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

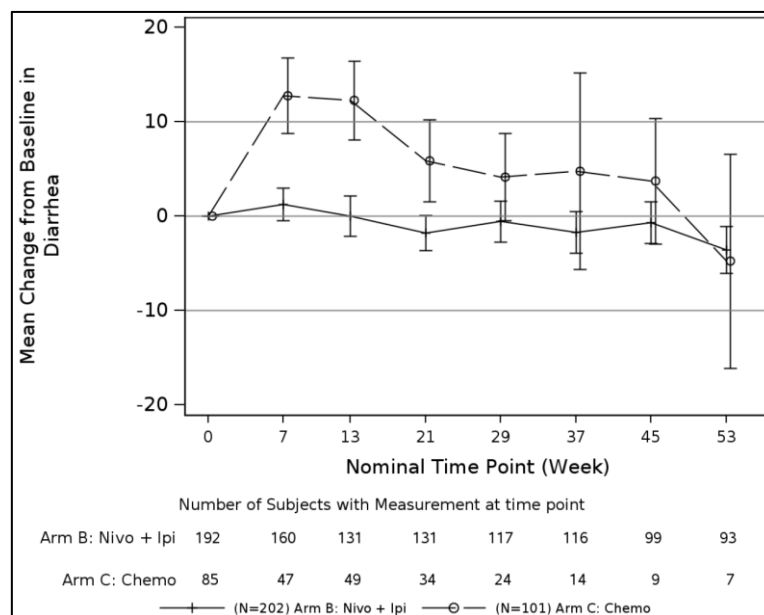
Abbildung 4-10: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Appetitminderung“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigen das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

Abbildung 4-11: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Obstipation“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigen das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

Abbildung 4-12: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Diarrhoe“

Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Vorliegen von Unterschieden zwischen den Studienarmen wurde anhand der Abbildungen der mittleren Änderungen im Behandlungsverlauf beurteilt (siehe Abbildung 4-5 bis Abbildung 4-12).

Bei den folgenden vier Skalen zeigten sich bezogen auf die Mittelwerte pro Zeitpunkt durchgängig numerische Vorteile für den Nivo+Ipi-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm, so dass klare Tendenzen zum Vorteil von Nivo+Ipi gesehen werden:

- Fatigue
- Übelkeit und Erbrechen
- Appetitminderung
- Obstipation

Zwar zeigten sich in der Verlaufsbetrachtung auch beim überwiegenden Teil der übrigen Skalen mehrheitlich Vorteile für den Nivo+Ipi-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm. Die Unterschiede waren jedoch insgesamt geringer oder schwankten im Verlauf derart, dass keine klaren Tendenzen abgeleitet werden.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Allgemein wird für die Ergebnisse der Studie CA209-8HW von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (vgl. Angaben in Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 in der Studie CA209-8HW

Studie	Operationalisierung
CA209-8HW	Dargestellte Ergebnisse • Verlaufsdarstellung der mittleren Änderung der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 pro Erhebungszeitpunkt (deskriptive Auswertung) Operationalisierung und Auswertung Die folgenden Skalen (bzw. Einzelitems) des EORTC QLQ-CR29 werden zur Symptomatik gezählt: • Häufiger Harndrang (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Unkontrollierbarer Harndrang (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Schmerzen beim Wasserlassen (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Bauchschmerzen (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Schmerzen im Analbereich (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Blähungen (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Blut und Schleim im Stuhl (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Trockener Mund (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Haarverlust (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Geschmacksstörungen (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Häufiger Stuhlgang (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Darmgasentweichungen (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Unkontrollierbarer Stuhldrang (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Wunde Hautstellen (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Peinlichkeitsempfinden (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Probleme bei der Stomapflege (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten; nur bei Vorhandensein eines Stomabeutels) • Sexuelle Beschwerden (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten); für Männer und Frauen separat zu bewerten Alle Ergebnisse wurden transformiert, sodass die möglichen Werte von 0-100 Punkte reichen. Höhere Werte entsprechen einer stärkeren Symptomatik. Der EORTC QLQ-CR29 wurde in der Studie CA209-8HW am ersten Tag des ersten und zweiten Therapie-Zyklus (effektiv alle 6 Wochen) und anschließend alle 8 Wochen, jeweils zu Beginn der Visite (vor Gabe der Studienbehandlung), erhoben. Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-CR29 im Rahmen der ersten beiden Follow-up-Visiten (Follow-up-Visite 1: 30 ± 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung; Follow-up-Visite 2: 100 ± 7 Tage nach der Follow-up-Visite 1) und der <i>Survival</i>-Follow-up-Visiten (jeweils alle 3 Monate nach der Follow-up-Visite 2) erhoben. Bei der Auswertung wurden alle randomisierten 1L-Patient:innen aus Arm B und C der Studie berücksichtigt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt separat pro Skala anhand einer grafischen Abbildung der mittleren Änderung pro Behandlungsarm im Studienverlauf. Nach Crossover erhobene Daten aus Arm C wurden nicht einbezogen.

Studie	Operationalisierung
EORTC QLQ-CR29: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Colorectal</i>	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 in der Studie CA209-8HW

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-8HW	niedrig	nein	ja	ja	nein ^a	hoch
a: Der Anteil der Patient:innen, die aufgrund fehlender Werte nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten, unterscheidet sich zwischen den Studienarmen und weist insgesamt eine relevante Größenordnung auf.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie CA209-8HW waren die Patient:innen nicht verblindet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung des EORTC QLQ-CR29 durch die Patient:innen hatte. Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population, wobei aufgrund fehlender Werte – insbesondere im Chemotherapie-Arm – ein relevanter Anteil der Patient:innen in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte (siehe Angaben im nachfolgenden Abschnitt). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

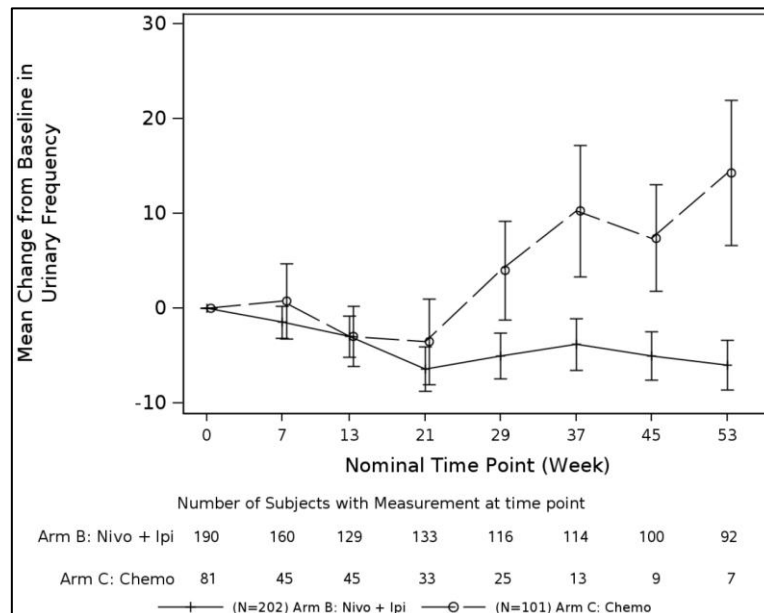
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Anteil der auswertbaren Patient:innen

Der Anteil der Patient:innen mit Angaben zur Änderung des EORTC QLQ-CR29 lag im Nivo+Ipi-Arm teils ab Woche 13 und teils von Beginn an (d. h. ab der ersten Visite nach

Therapiebeginn) unter die Marke von 70 % (je nach betrachteter Skala). Im Chemotherapie-Arm lag der Anteil der Patient:innen mit Angaben zur Änderung des EORTC QLQ-CR29 bei allen Skalen bereits von Beginn an unter dieser Marke. Die fehlenden Werte sind zum Großteil durch die Progression der Erkrankung begründet.

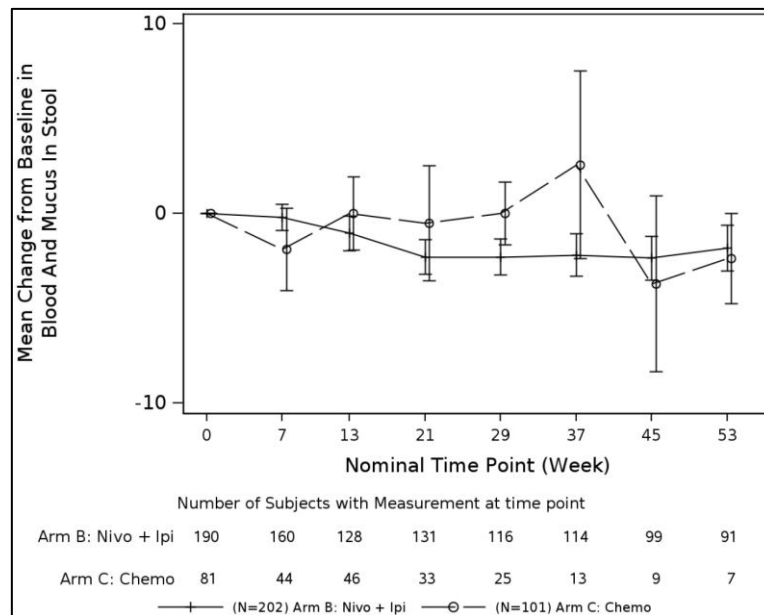
Mittlere Änderung im Behandlungsverlauf



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

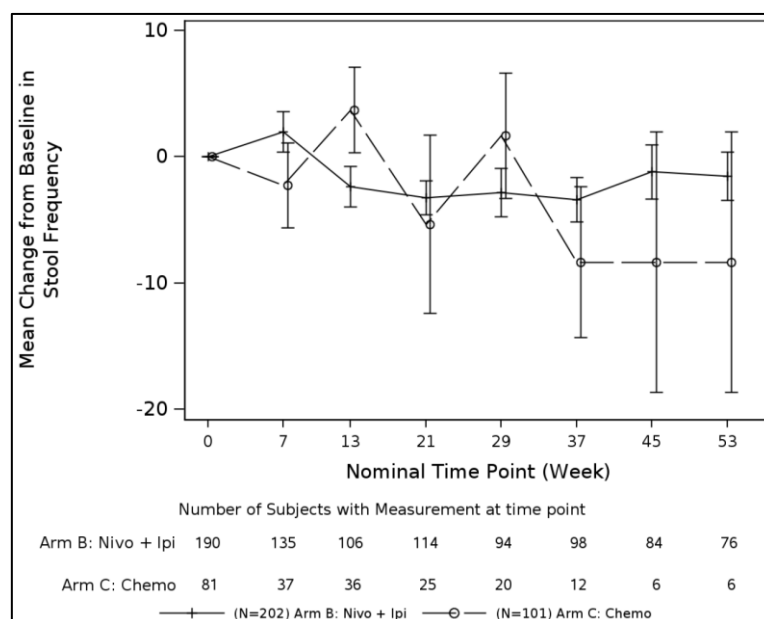
Abbildung 4-13: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Häufiger Harndrang“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

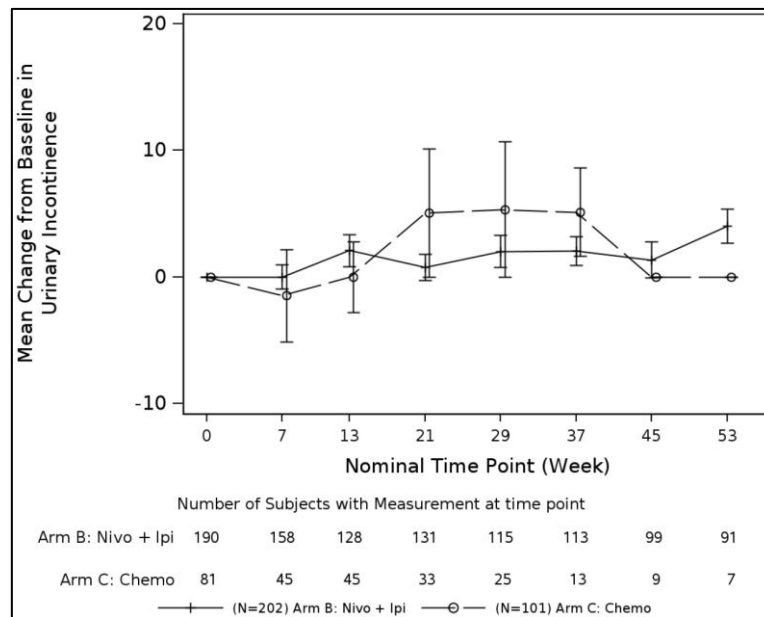
Abbildung 4-14: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Blut und Schleim im Stuhl“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

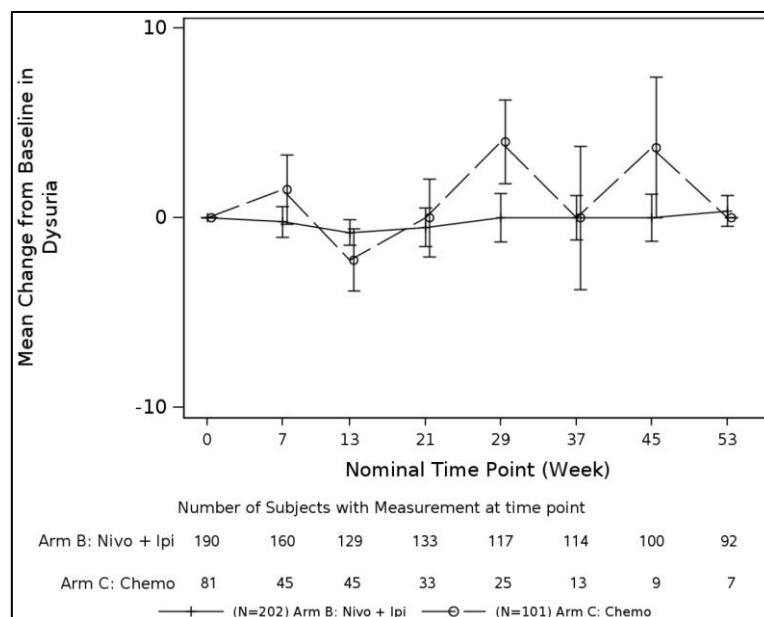
Abbildung 4-15: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Häufiger Stuhlgang“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigen das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

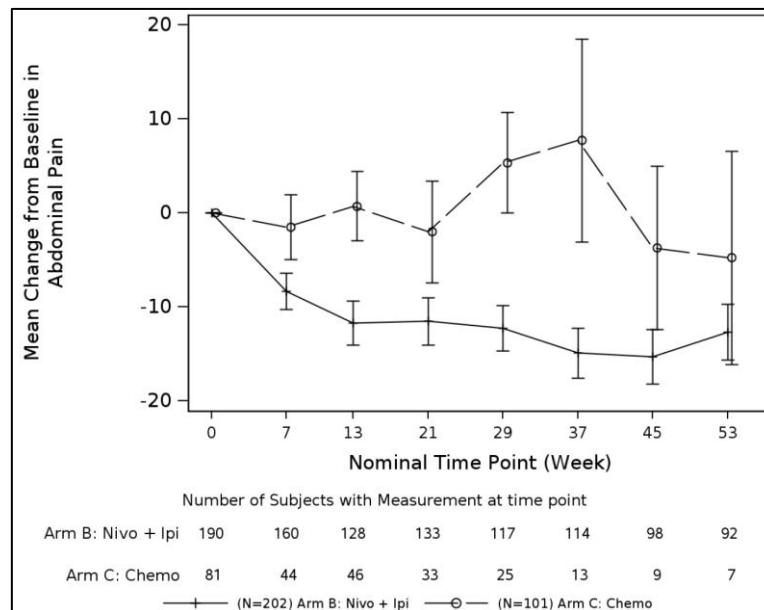
Abbildung 4-16: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Unkontrollierbarer Harndrang“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigen das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

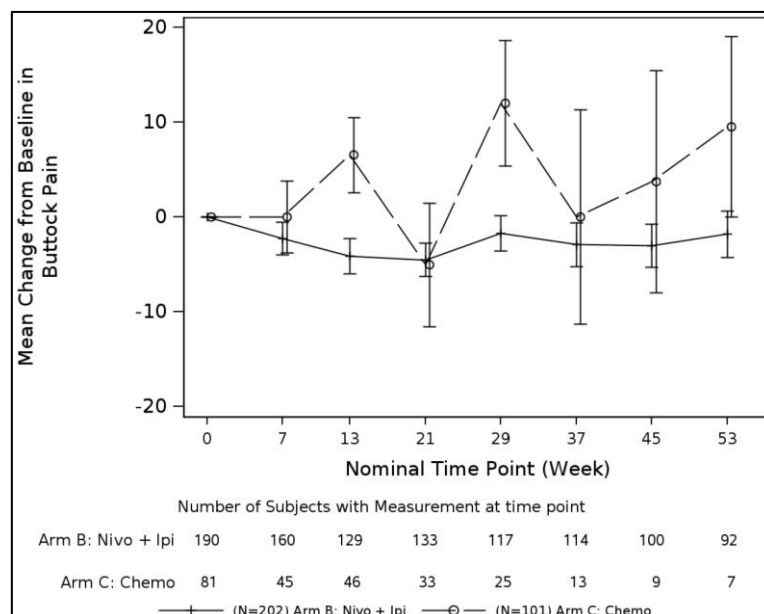
Abbildung 4-17: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Schmerzen beim Wasserlassen“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigen das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

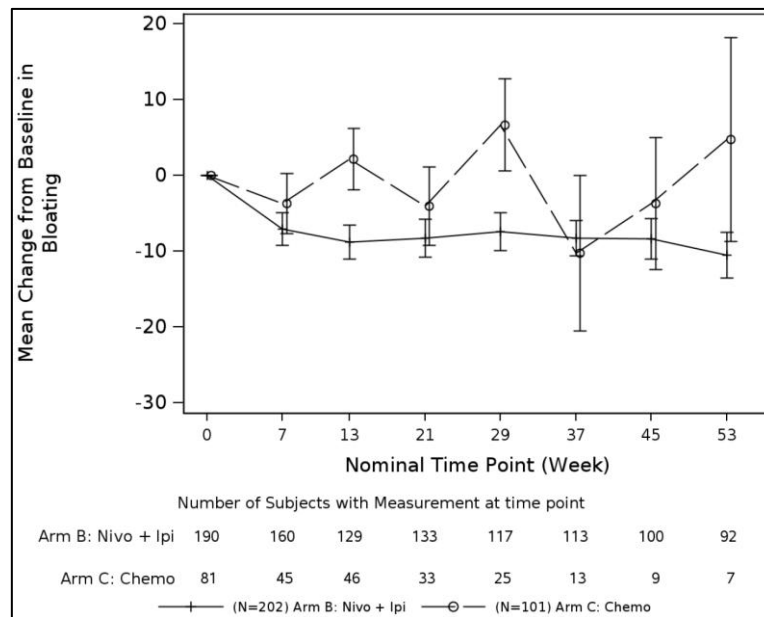
Abbildung 4-18: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Bauchschmerzen“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigen das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

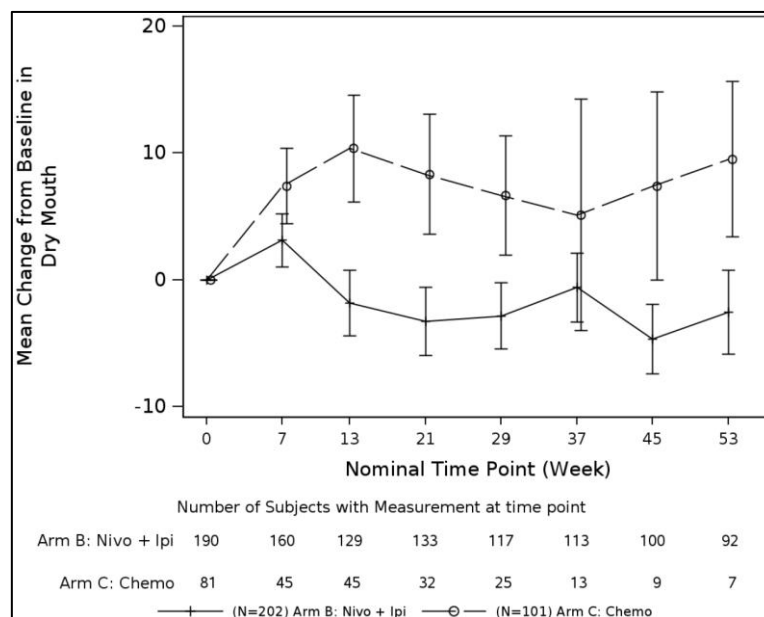
Abbildung 4-19: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Schmerzen im Analbereich“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

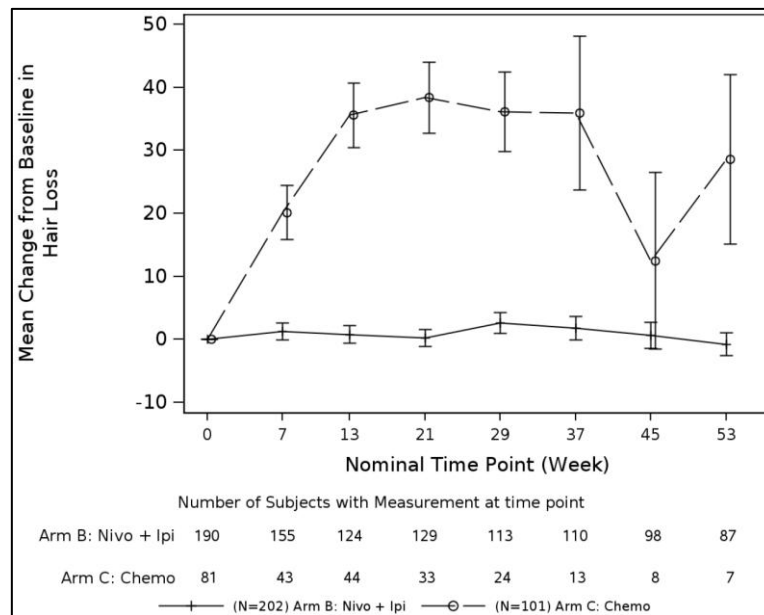
Abbildung 4-20: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Blähungen“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

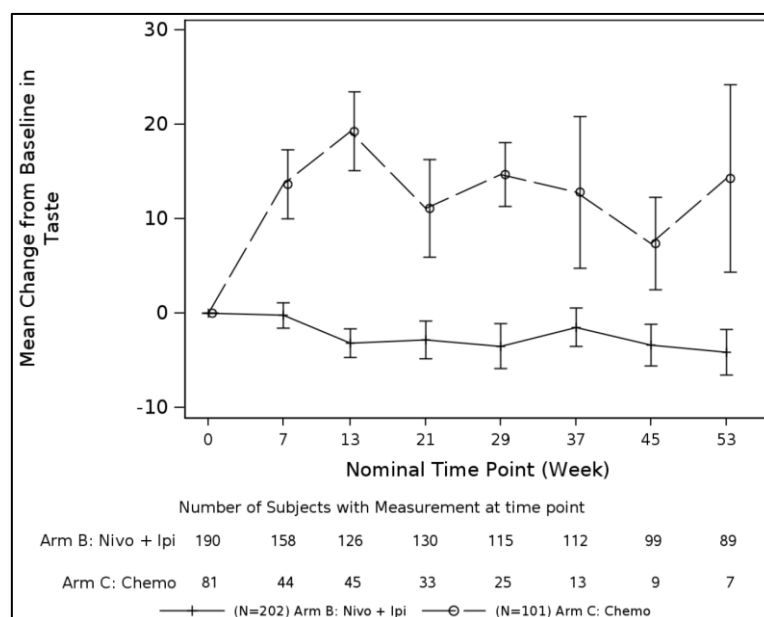
Abbildung 4-21: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Trockener Mund“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

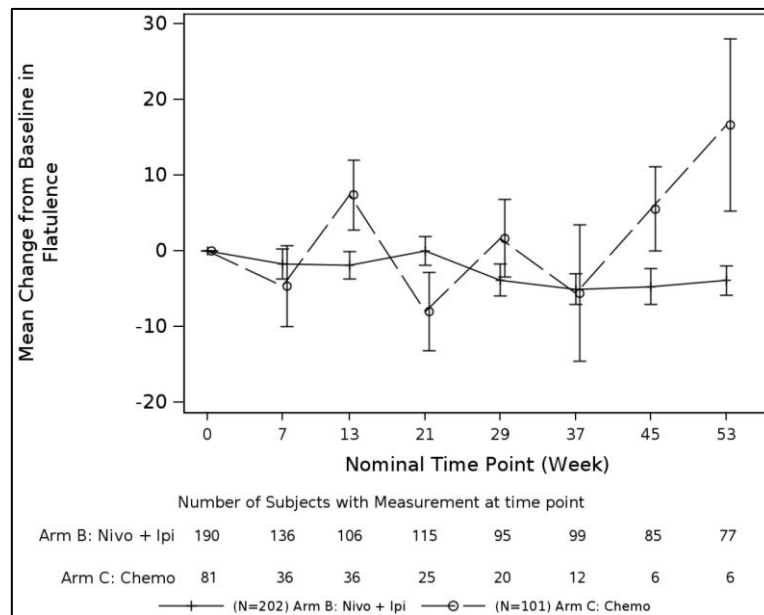
Abbildung 4-22: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Haarverlust“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

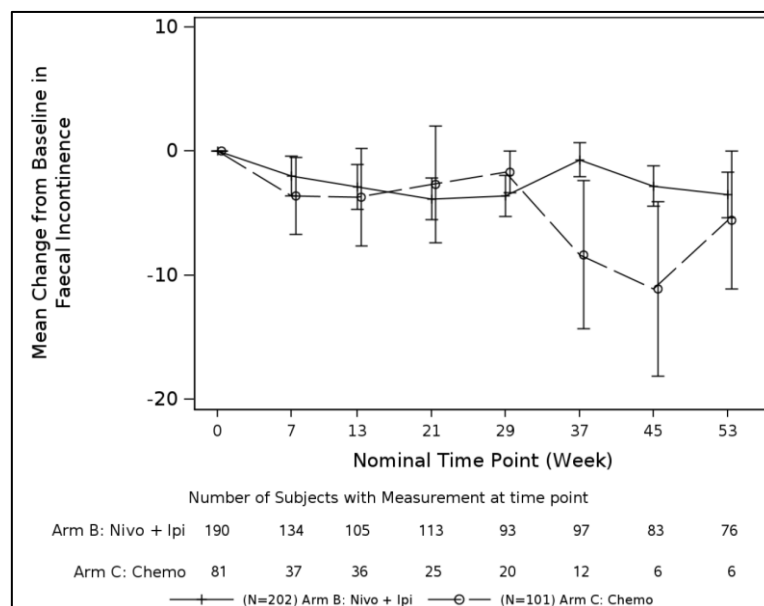
Abbildung 4-23: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Geschmacksstörungen“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigen das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

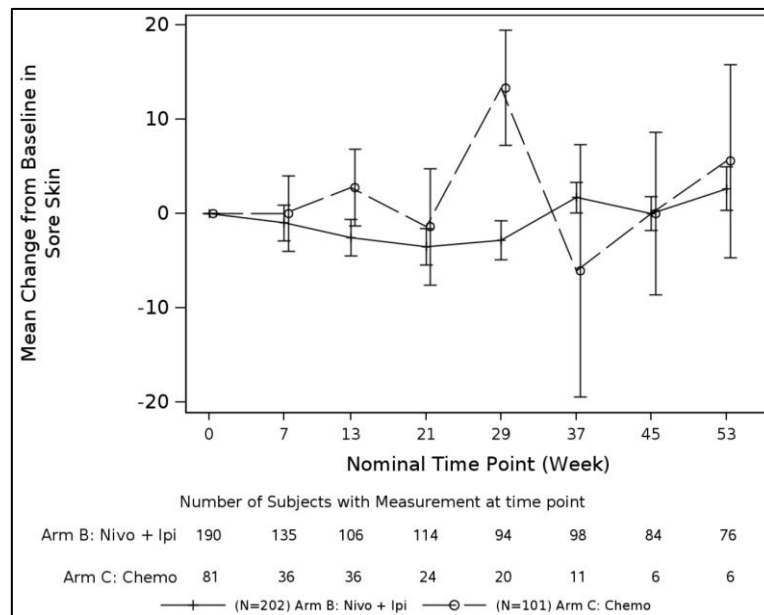
Abbildung 4-24: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Darmgasentweichungen“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigen das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

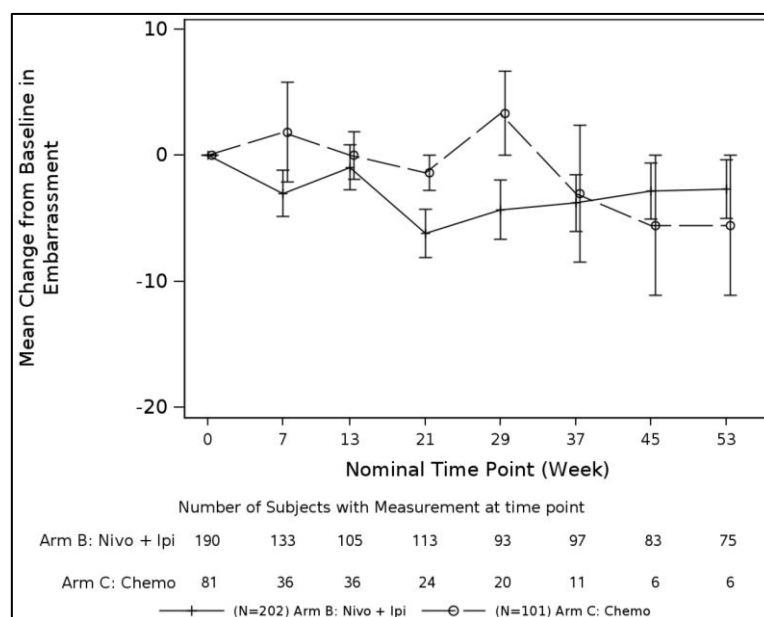
Abbildung 4-25: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Unkontrollierbarer Stuhldrang“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

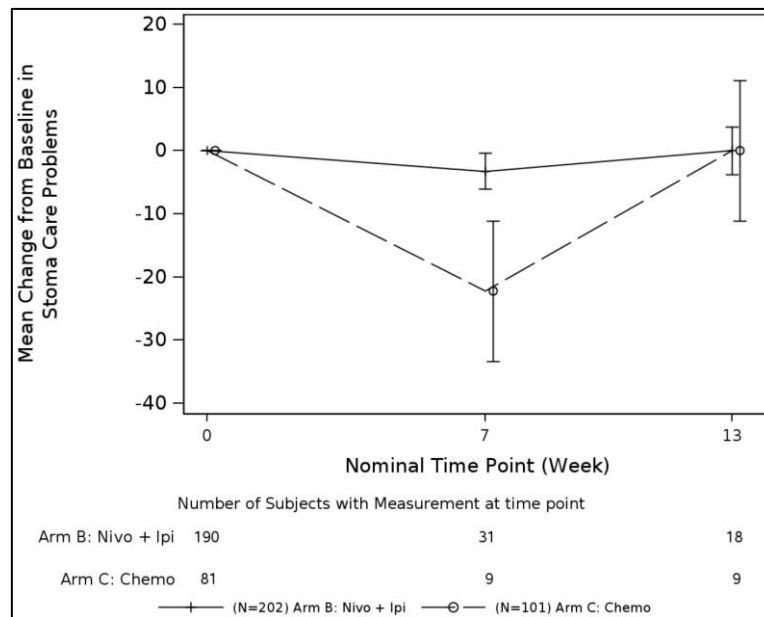
Abbildung 4-26: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Wunde Hautstellen“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

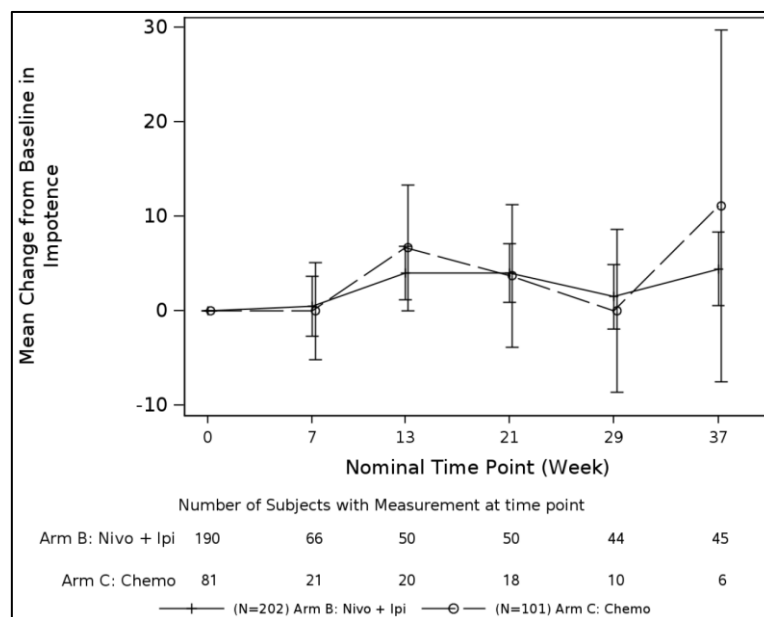
Abbildung 4-27: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Peinlichkeitsempfinden“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

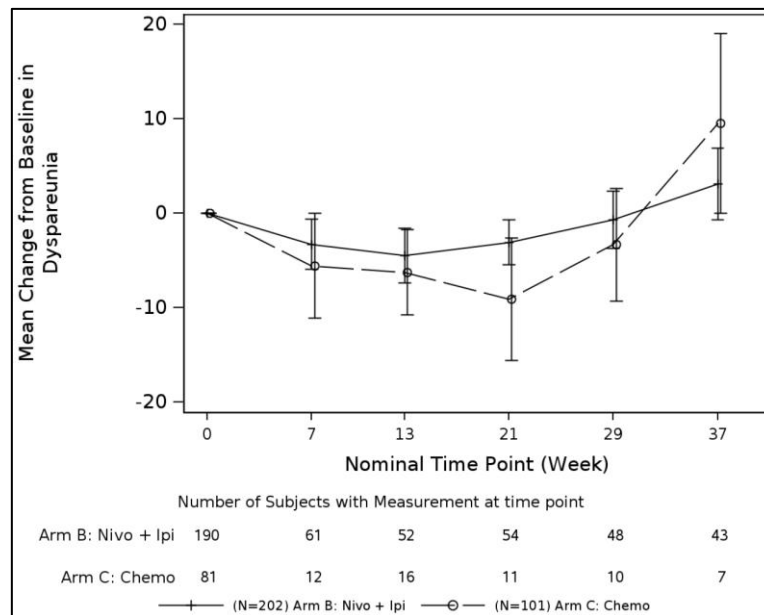
Abbildung 4-28: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Probleme bei der Stomapflege“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

Abbildung 4-29: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Sexuelle Beschwerden (Männer)“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Negative Werte zeigen eine Reduktion der Symptomatik.

Abbildung 4-30: Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Sexuelle Beschwerden (Frauen)“

Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Vorliegen von Unterschieden zwischen den Studienarmen wurde anhand der Abbildungen der mittleren Änderungen im Behandlungsverlauf beurteilt (siehe Abbildung 4-13 bis Abbildung 4-30).

Bei den folgenden drei Skalen zeigten sich bezogen auf die Mittelwerte pro Zeitpunkt durchgängig numerische Vorteile für den Nivo+Ipi-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm, so dass klare Tendenzen zum Vorteil von Nivo+Ipi gesehen werden:

- Bauchschmerzen
- Haarverlust
- Geschmacksstörung

Zwar zeigten sich in der Verlaufsbetrachtung auch beim Großteil der übrigen Skalen mehrheitlich Vorteile für den Nivo+Ipi-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm. Die Unterschiede waren jedoch insgesamt geringer oder schwankten im Verlauf derart, dass keine klaren Tendenzen abgeleitet werden.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Allgemein wird für die Ergebnisse der Studie CA209-8HW von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (vgl. Angaben in Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.5 Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209-8HW

Studie	Operationalisierung
CA209-8HW	Dargestellte Ergebnisse - Verlaufsdarstellung der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 pro Erhebungszeitpunkt (deskriptive Auswertung) Operationalisierung und Auswertung Die folgenden Skalen des EORTC QLQ-C30 werden zur Lebensqualität gezählt: - Körperliche Funktion (5 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) - Rollenfunktion (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) - Emotionale Funktion (4 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) - Kognitive Funktion (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) - Soziale Funktion (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) - Globaler Gesundheitsstatus (2 Fragen à 7 Antwortmöglichkeiten) Alle Ergebnisse wurden transformiert, sodass die möglichen Werte von 0-100 Punkte reichen. Höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität. Der EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie CA209-8HW am ersten Tag des ersten und zweiten Therapie-Zyklus (effektiv alle 6 Wochen) und anschließend alle 8 Wochen, jeweils zu Beginn der Visite (vor Gabe der Studienbehandlung), erhoben. Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-C30 im Rahmen der ersten beiden Follow-up-Visiten (Follow-up-Visite 1: 30 ± 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung; Follow-up-Visite 2: 100 ± 7 Tage nach der Follow-up-Visite 1) und der Survival-Follow-up-Visiten (jeweils alle 3 Monate nach der Follow-up-Visite 2) erhoben. Bei der Auswertung wurden alle randomisierten 1L-Patient:innen aus Arm B und C der Studie berücksichtigt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt separat pro Skala anhand einer grafischen Abbildung der mittleren Änderung pro Behandlungsarm im Studienverlauf. Nach Crossover erhobene Daten aus Arm C wurden nicht einbezogen.
EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module</i>	

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie CA209-8HW

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-8HW	niedrig	nein	ja	ja	nein ^a	hoch
a: Der Anteil der Patient:innen, die aufgrund fehlender Werte nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten, unterscheidet sich zwischen den Studienarmen und weist insgesamt eine relevante Größenordnung auf.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

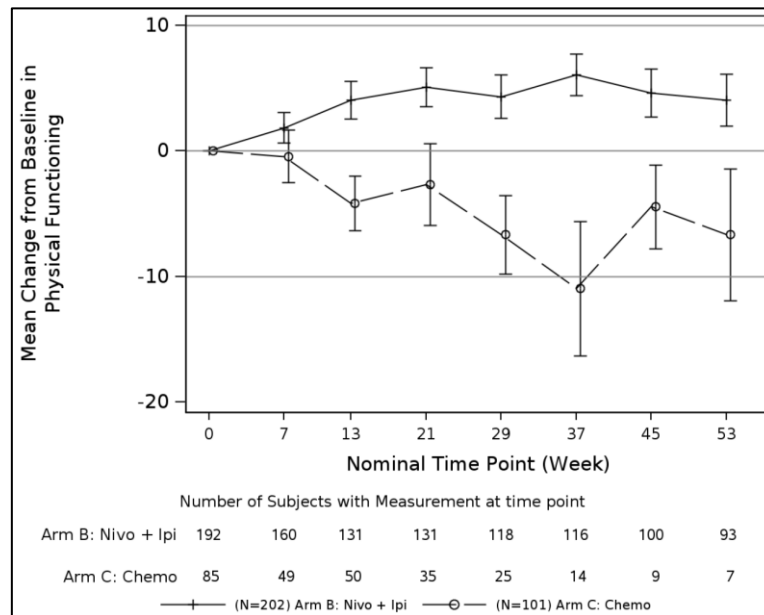
In der Studie CA209-8HW waren die Patient:innen nicht verblindet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung des EORTC QLQ-C30 durch die Patient:innen hatte. Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population, wobei aufgrund fehlender Werte – insbesondere im Chemotherapie-Arm – ein relevanter Anteil der Patient:innen in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte (siehe Angaben im nachfolgenden Abschnitt). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

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.

Anteil der auswertbaren Patient:innen

Der Anteil der Patient:innen mit Angaben zur Änderung des EORTC QLQ-C30 sank im Nivo+Ipi-Arm ab Woche 13 unter die Marke von 70 % und lag im Chemotherapie-Arm bereits von Beginn an (d. h. ab der ersten Visite nach Therapiebeginn) unter dieser Marke. Die fehlenden Werte sind zum Großteil durch die Progression der Erkrankung begründet.

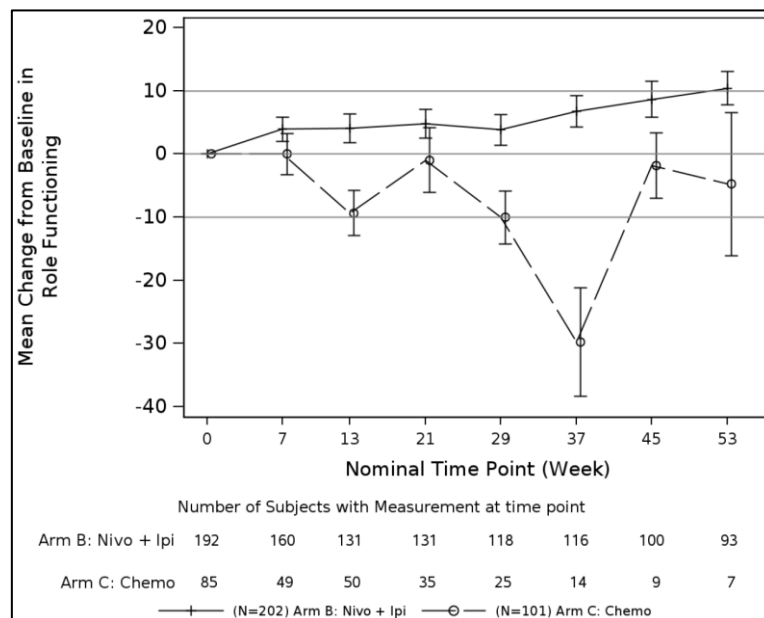
Mittlere Änderung im Behandlungsverlauf



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigen das 95%-KI der mittleren Veränderung. Positive Werte zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität.

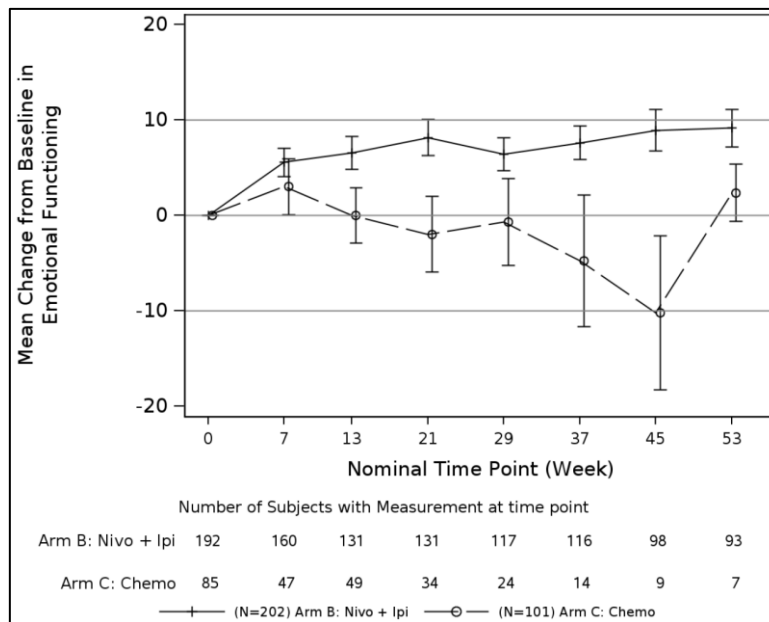
Abbildung 4-31: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Körperliche Funktion“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigen das 95%-KI der mittleren Veränderung. Positive Werte zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität.

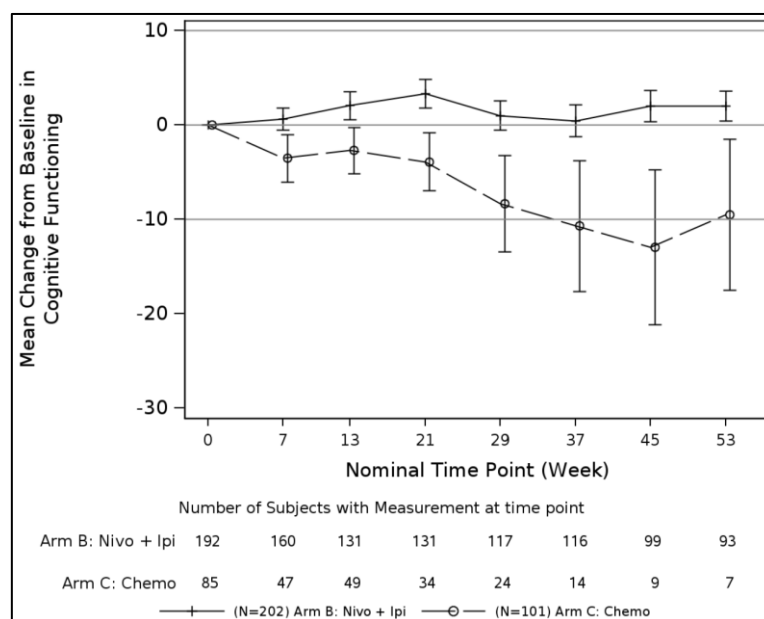
Abbildung 4-32: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Rollenfunktion“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Positive Werte zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität.

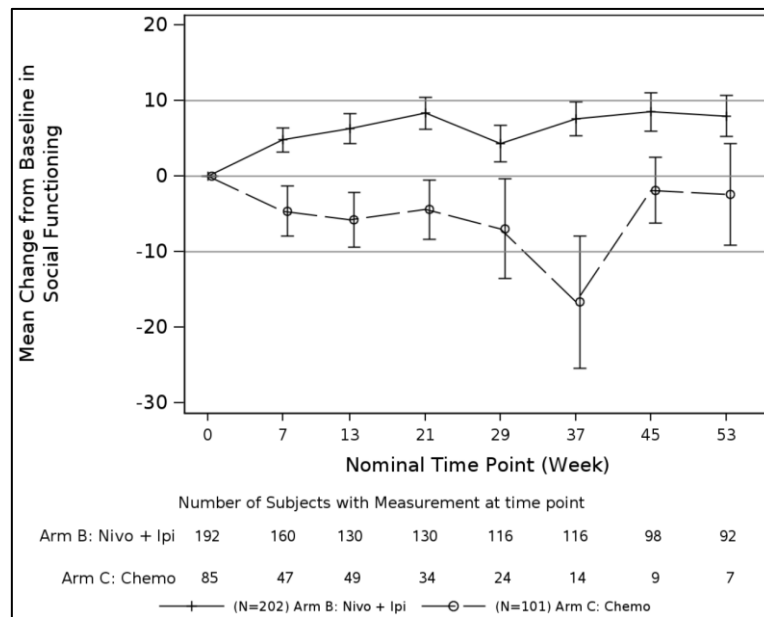
Abbildung 4-33: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Emotionale Funktion“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung. Positive Werte zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität.

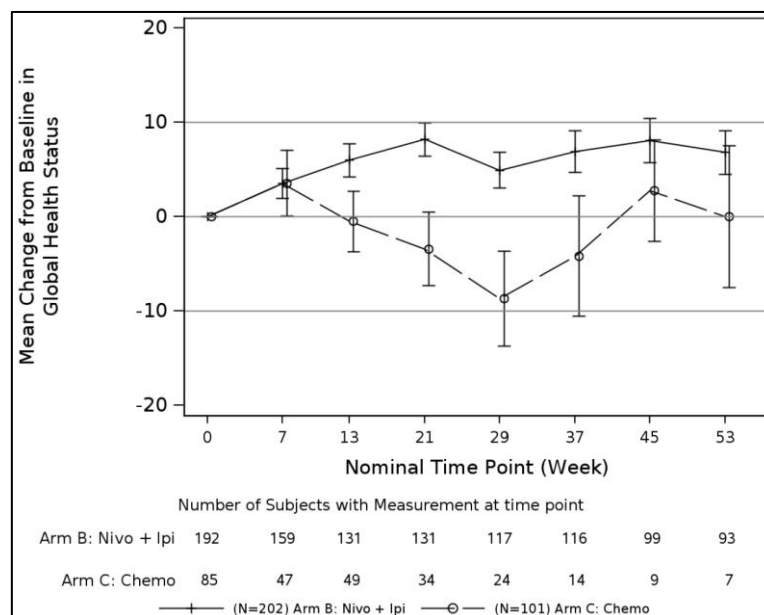
Abbildung 4-34: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Kognitive Funktion“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95-%-KI der mittleren Veränderung. Positive Werte zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität.

Abbildung 4-35: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Soziale Funktion“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95-%-KI der mittleren Veränderung. Positive Werte zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität.

Abbildung 4-36: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Globaler Gesundheitsstatus“

Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Vorliegen von Unterschieden zwischen den Studienarmen wurde anhand der Abbildungen der mittleren Änderungen im Behandlungsverlauf beurteilt (siehe Abbildung 4-31 bis Abbildung 4-36).

Bei den folgenden vier Skalen zeigten sich bezogen auf die Mittelwerte pro Zeitpunkt durchgängig numerische Vorteile für den Nivo+Ipi-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm, so dass klare Tendenzen zum Vorteil von Nivo+Ipi gesehen werden:

- Körperliche Funktion
- Emotionale Funktion
- Kognitive Funktion
- Soziale Funktion

Zwar zeigten sich in der Verlaufsbetrachtung auch bei den beiden übrigen Skalen Vorteile für den Nivo+Ipi-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm. Die Unterschiede waren jedoch insgesamt geringer oder schwankten im Verlauf derart, dass keine klaren Tendenzen abgeleitet werden.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Allgemein wird für die Ergebnisse der Studie CA209-8HW von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (vgl. Angaben in Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.6 Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CR29

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CR29 in der Studie CA209-8HW

Studie	Operationalisierung
CA209-8HW	Dargestellte Ergebnisse • Verlaufsdarstellung der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CR29 pro Erhebungszeitpunkt (deskriptive Auswertung) Operationalisierung und Auswertung Die folgenden Skalen (bzw. Einzelitems) des EORTC QLQ-CR29 werden zur Lebensqualität gezählt: • Körperbild (3 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Sorge um die Gesundheit (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Sorge um das Gewicht (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Sexuelles Interesse (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) für Männer und Frauen separat zu bewerten Alle Ergebnisse wurden transformiert, sodass die möglichen Werte von 0-100 Punkte reichen. Höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität. Der EORTC QLQ-CR29 wurde in der Studie CA209-8HW am ersten Tag des ersten und zweiten Therapie-Zyklus (effektiv alle 6 Wochen) und anschließend alle 8 Wochen, jeweils zu Beginn der Visite (vor Gabe der Studienbehandlung), erhoben. Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-CR29 im Rahmen der ersten beiden Follow-up-Visiten (Follow-up-Visite 1: 30 ± 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung; Follow-up-Visite 2: 100 ± 7 Tage nach der Follow-up-Visite 1) und der Survival-Follow-up-Visiten (jeweils alle 3 Monate nach der Follow-up-Visite 2) erhoben. Bei der Auswertung wurden alle randomisierten 1L-Patient:innen aus Arm B und C der Studie berücksichtigt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt separat pro Skala anhand einer grafischen Abbildung der mittleren Änderung pro Behandlungsarm im Studienverlauf. Nach Crossover erhobene Daten aus Arm C wurden nicht einbezogen.
EORTC QLQ-CR29: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Colorectal</i>	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CR29 in der Studie CA209-8HW

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-8HW	niedrig	nein	ja	ja	nein ^a	hoch
a: Der Anteil der Patient:innen, die aufgrund fehlender Werte nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten, unterscheidet sich zwischen den Studienarmen und weist insgesamt eine relevante Größenordnung auf.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

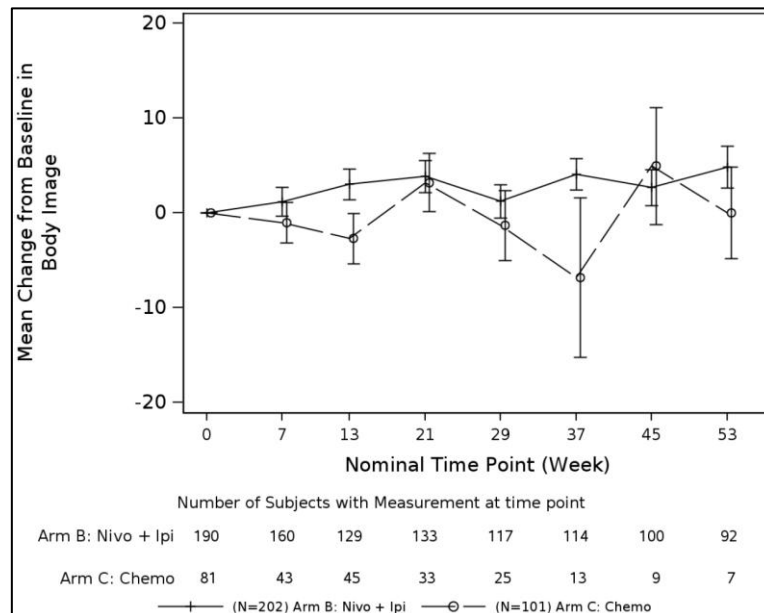
In der Studie CA209-8HW waren die Patient:innen nicht verblindet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung des EORTC QLQ-CR29 durch die Patient:innen hatte. Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population, wobei aufgrund fehlender Werte – insbesondere im Chemotherapie-Arm – ein relevanter Anteil der Patient:innen in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte (siehe Angaben im nachfolgenden Abschnitt). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

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.

Anteil der auswertbaren Patient:innen

Der Anteil der Patient:innen mit Angaben zur Änderung des EORTC QLQ-CR29 lag im Nivo+Ipi-Arm teils ab Woche 13 und teils von Beginn an (d. h. ab der ersten Visite nach Therapiebeginn) unter der Marke von 70 % (je nach betrachteter Skala). Im Chemotherapie-Arm lag der Anteil der Patient:innen mit Angaben zur Änderung des EORTC QLQ-CR29 bei allen Skalen bereits von Beginn an unter dieser Marke. Die fehlenden Werte sind zum Großteil durch die Progression der Erkrankung begründet.

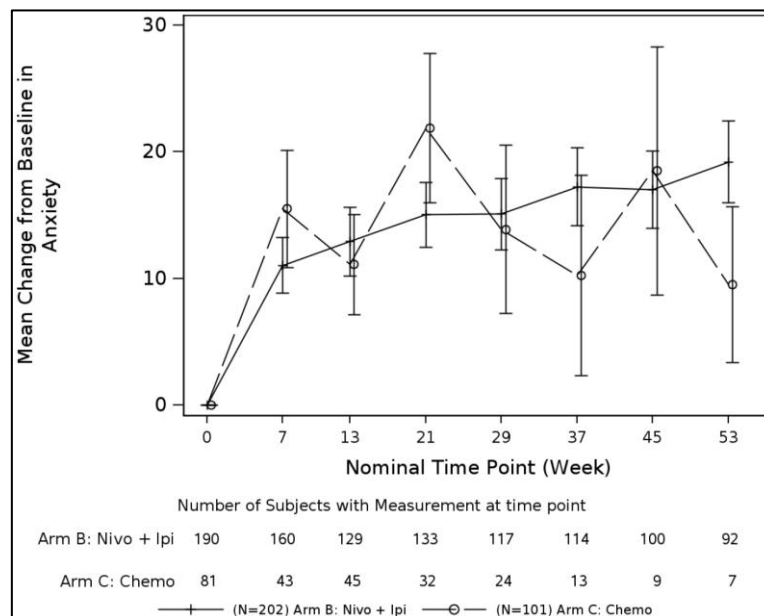
Mittlere Änderung im Behandlungsverlauf



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung.

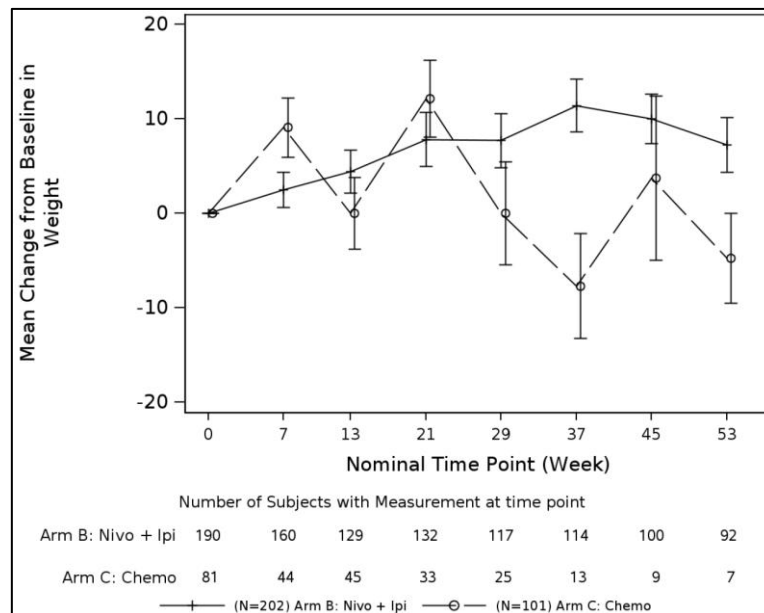
Abbildung 4-37: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Körperbild“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigten das 95%-KI der mittleren Veränderung.

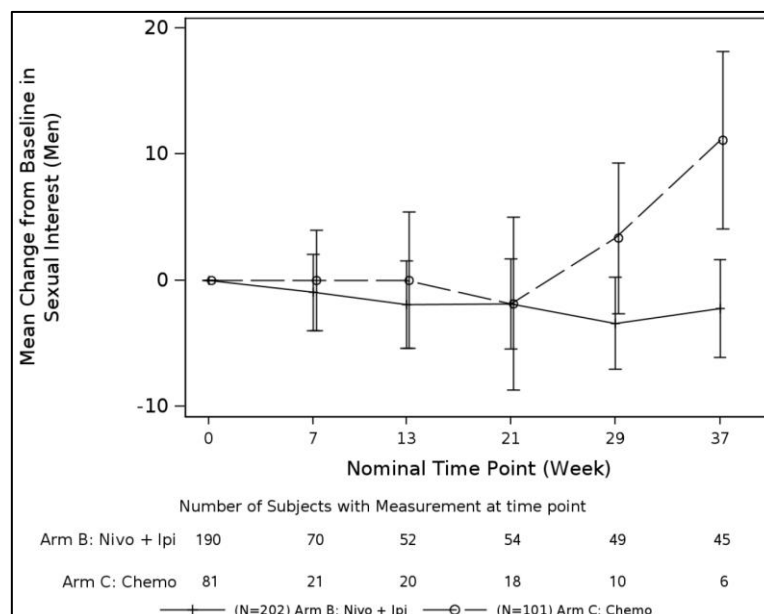
Abbildung 4-38: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ- CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Sorge um die Gesundheit“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigen das 95%-KI der mittleren Veränderung.

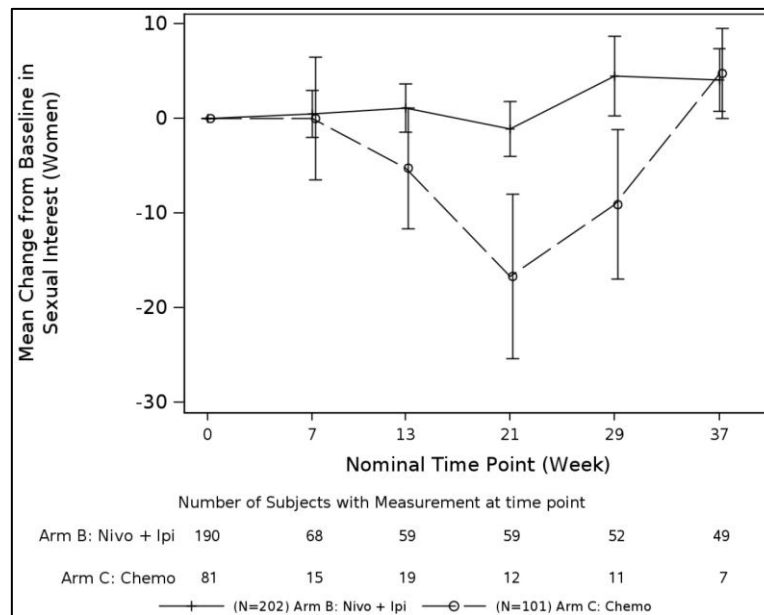
Abbildung 4-39: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ- CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Sorge um das Gewicht“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigen das 95%-KI der mittleren Veränderung.

Abbildung 4-40: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ- CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Sexuelles Interesse (Männer)“



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023

Es wurden nur Zeitpunkte mit verfügbaren Daten zu mindestens 5 Patient:innen pro Studienarm dargestellt. Die dargestellten Fehlerbalken zeigen das 95%-KI der mittleren Veränderung.

Abbildung 4-41: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ- CR29 aus der Studie CA209-8HW – Verlauf der mittleren Änderung für „Sexuelles Interesse (Frauen)“

Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Vorliegen von Unterschieden zwischen den Studienarmen wurde anhand der Abbildungen der mittleren Änderungen im Behandlungsverlauf beurteilt (siehe Abbildung 4-37 bis Abbildung 4-41).

Die Unterschiede bei den vorliegenden Skalen waren insgesamt gering oder schwankten im Verlauf derart, dass keine klaren Tendenzen zugunsten eines Behandlungsarms erkennbar sind.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Allgemein wird für die Ergebnisse der Studie CA209-8HW von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (vgl. Angaben in Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.7 Verträglichkeit

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit in der Studie CA209-8HW

Studie	Operationalisierung
CA209-8HW	Dargestellte Ergebnisse • UE-Hauptkategorien: Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE, Zum Therapieabbruch führende UE • UE auf SOC/PT-Ebene ○ Häufige UE auf SOC/PT-Ebene ○ Häufige schwere UE auf SOC/PT-Ebene ○ Häufige SUE auf SOC/PT-Ebene ○ Zum Therapieabbruch führende UE auf SOC/PT-Ebene Operationalisierung und Auswertung Ein UE war definiert als jegliches neu auftretendes unerwünschtes medizinisches Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation. Die vorliegenden Auswertungen umfassen alle UE, die nach Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten, wobei UE bei Patient:innen mit Crossover ab dem Tag der ersten Dosis in der Crossover-Phase nicht berücksichtigt wurden. Als SUE wurden alle Ereignisse bewertet, die ○ zum Tod führten, ○ lebensbedrohlich waren, ○ eine Krankenhausaufnahme erforderlich machten oder zur Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts führten, ○ in anhaltender oder signifikanter Behinderung/Invalidität resultierten, ○ eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler nach sich zogen, ○ wichtige medizinische Ereignisse waren, die nicht unmittelbar tödlich oder lebensbedrohlich waren oder eine Hospitalisierung oder Behinderung verursachten, aber Patient:innen diesen Risiken aussetzen oder eine medizinische oder chirurgische Behandlung zur Prävention entsprechender Ereignisse nötig machten. Der Schweregrad der UE wurde nach den CTCAE Version 5.0 des NCI klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 26.1. Alle dargestellten Auswertungen sind rein deskriptiv und umfassen jeweils die Anzahl und den Anteil der Patient:innen mit einem relevanten UE pro Studienarm, wobei die Sicherheitspopulation der 1L-Patient:innen zugrunde gelegt wurde. CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Verträglichkeit in der Studie CA209-8HW

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-8HW	niedrig	nein	ja	ja	nein ^a	hoch
a: Es liegen Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen vor.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie CA209-8HW waren weder die Patient:innen noch die Prüfarzt:innen verblindet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf Erfassung und Kategorisierung der UE hatte, wenngleich dies für schwere und schwerwiegende UE aufgrund der objektiven Kriterien für diese Ereignisse als unwahrscheinlich betrachtet wird. Die Analyse erfolgte auf Basis der behandelten Patient:innen (entsprechend 99,0 % der randomisierten Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm und 87,1 % der randomisierten Patient:innen im Chemotherapie-Arm). Der Ausschluss der nicht behandelten Patient:innen ist in der Tatsache begründet, dass bei diesen Patient:innen keine relevanten Ereignisse zur Bewertung des Sicherheitsprofils auftreten konnten. Darüber hinaus ist zu beachten, dass UE nur bis 30 Tage nach der letzten Dosis berücksichtigt wurden und sich die mediane Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen erkennbar unterscheidet (13,2 Monate gegenüber 5,4 Monaten; siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial beim vorliegenden Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Für schwere UE und schwerwiegende UE kann ggf. von einem reduzierten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, da diesen Ergebnissen objektive Kriterien zugrunde liegen.

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie CA209-8HW – UE-Hauptkategorien

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 200)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 88)
UE-Hauptkategorien Anzahl Patient:innen mit Ereignis (%)		
Jegliche UE	197 (98,5)	86 (97,7)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	104 (52,0)	60 (68,1)
SUE	91 (45,5)	45 (51,1)
Zum Therapieabbruch führende UE	40 (20,0)	35 (39,8)
Analysepopulation: Sicherheitspopulation der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023 CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Fast alle Patient:innen in beiden Behandlungsarmen waren von UE betroffen (98,5 % im Nivo+Ipi-Arm; 97,7 % im Chemotherapie-Arm). Der Anteil der Patient:innen mit schweren UE lag im Nivo+Ipi-Arm bei 52,0 % und im Chemotherapie-Arm bei 68,1 %. SUE traten im Nivo+Ipi-Arm bei 45,5 % der Patient:innen und im Chemotherapie-Arm bei 51,1 % der Patient:innen auf. Zum Therapieabbruch führende UE wurden im Nivo+Ipi-Arm bei 20,0 % der Patient:innen und im Chemotherapie-Arm bei 39,8 % der Patient:innen verzeichnet.

Im Rahmen der Studie wurden keine neuen Sicherheitssignale für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab identifiziert, vielmehr entsprechen die beobachteten Ereignisse dem bekannten Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie (vgl. nachfolgende Abschnitte zu UE auf Ebene der SOC und PT).

UE auf SOC/PT-Ebene*Häufige UE auf SOC/PT-Ebene*

Tabelle 4-36: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie CA209-8HW – Häufige UE nach SOC und PT

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 200)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 88)
Jegliche UE nach SOC und PT¹ Anzahl Patient:innen mit Ereignis (%)		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	126 (63,0)	74 (84,1)
PT: Diarrhoe	67 (33,5)	50 (56,8)
PT: Übelkeit	40 (20,0)	43 (48,9)
PT: Abdominalschmerz	34 (17,0)	21 (23,9)
PT: Obstipation	28 (14,0)	19 (21,6)
PT: Erbrechen	20 (10,0)	22 (25,0)
PT: Schmerzen Oberbauch	18 (9,0)	6 (6,8)
PT: Mundtrockenheit	12 (6,0)	2 (2,3)
PT: Stomatitis	3 (1,5)	11 (12,5)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	103 (51,5)	61 (69,3)
PT: Asthenie	44 (22,0)	35 (39,8)
PT: Ermüdung	38 (19,0)	16 (18,2)
PT: Fieber	21 (10,5)	10 (11,4)
PT: Ödem peripher	16 (8,0)	8 (9,1)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	100 (50,0)	33 (37,5)
PT: COVID-19	25 (12,5)	7 (8,0)
PT: Nasopharyngitis	14 (7,0)	3 (3,4)
PT: Harnwegsinfektion	12 (6,0)	8 (9,1)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	100 (50,0)	33 (37,5)
PT: Pruritus	54 (27,0)	6 (6,8)
PT: Ausschlag	27 (13,5)	8 (9,1)
PT: Trockene Haut	13 (6,5)	2 (2,3)
PT: Alopezie	4 (2,0)	10 (11,4)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	80 (40,0)	41 (46,6)
PT: Appetit vermindert	31 (15,5)	27 (30,7)
PT: Hypokaliämie	13 (6,5)	14 (15,9)
PT: Hyperglykämie	11 (5,5)	2 (2,3)
SOC: Untersuchungen	75 (37,5)	37 (42,0)
PT: Alaninaminotransferase erhöht	28 (14,0)	6 (6,8)
PT: Aspartataminotransferase erhöht	25 (12,5)	5 (5,7)
PT: Lipase erhöht	23 (11,5)	4 (4,5)
PT: Amylase erhöht	16 (8,0)	3 (3,4)
PT: Bilirubin im Blut erhöht	14 (7,0)	1 (1,1)
PT: Kreatinin im Blut erhöht	13 (6,5)	3 (3,4)
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12 (6,0)	1 (1,1)
PT: Gewicht erniedrigt	10 (5,0)	5 (5,7)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (1,5)	14 (15,9)

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 200)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 88)
Jegliche UE nach SOC und PT¹ Anzahl Patient:innen mit Ereignis (%)		
SOC: Endokrine Erkrankungen PT: Hypothyreose PT: Nebenniereninsuffizienz PT: Hyperthyroidismus	66 (33,0) 32 (16,0) 20 (10,0) 18 (9,0)	2 (2,3) 1 (1,1) 0 1 (1,1)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen PT: Arthralgie PT: Rückenschmerzen PT: Myalgie	65 (32,5) 36 (18,0) 19 (9,5) 10 (5,0)	16 (18,2) 4 (4,5) 10 (11,4) 1 (1,1)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Kopfschmerzen PT: Schwindelgefühl PT: Periphere Neuropathie	56 (28,0) 24 (12,0) 12 (6,0) 0	45 (51,1) 8 (9,1) 2 (2,3) 12 (13,6)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT: Husten PT: Dyspnoe	49 (24,5) 17 (8,5) 12 (6,0)	24 (27,3) 5 (5,7) 3 (3,4)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie PT: Neutropenie PT: Thrombozytopenie	42 (21,0) 29 (14,5) 6 (3,0) 1 (0,5)	36 (40,9) 18 (20,5) 23 (26,1) 9 (10,2)
SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie	30 (15,0) 14 (7,0)	17 (19,3) 12 (13,6)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	26 (13,0)	15 (17,0)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	26 (13,0)	12 (13,6)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	25 (12,5)	13 (14,8)
Analysepopulation: Sicherheitspopulation der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023 (1) SOC und PT, die bei mindestens 10 Patient:innen oder 10 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Im Nivo+Ipi-Arm waren UE aus den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (63,0 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (51,5 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (50,0 %), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (50,0 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (40,0 %) und „Untersuchungen“ (37,5 %), „Endokrine Erkrankungen“ (33,0 %) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (32,5 %) am häufigsten.

Im Chemotherapie-Arm waren UE aus den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (84,1 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (69,3 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (51,1 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (46,6 %), „Untersuchungen“ (42,0 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (40,9 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (37,5 %) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (37,5 %) am häufigsten.

Häufige schwere UE auf SOC/PT-Ebene

Tabelle 4-37: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie CA209-8HW – Schwere UE nach SOC und PT

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 200)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 88)
Schwere UE nach SOC und PT¹ Anzahl der Patient:innen mit Ereignis (%)		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (16,0)	14 (15,9)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (11,0)	13 (14,8)
SOC: Untersuchungen PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	21 (10,5) 1 (0,5)	10 (11,4) 6 (6,8)
SOC: Endokrine Erkrankungen	12 (6,0)	0
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Asthenie	11 (5,5) 4 (2,0)	8 (9,1) 5 (5,7)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (4,5)	8 (9,1)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Neutropenie	10 (5,0) 2 (1,0)	14 (15,9) 9 (10,2)
SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie	5 (2,5) 3 (1,5)	8 (9,1) 6 (6,8)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,0)	6 (6,8)
Analysepopulation: Sicherheitspopulation der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023 (1) SOC und PT, die als schwere UE bei 5 % der Patient:innen in einem Studienarm auftraten CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte Ereignisse		

Bei den schweren UE waren die häufigsten SOC in beiden Behandlungsarmen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (16,0 % im Nivo+Ipi-Arm bzw. 15,9 % im Chemotherapie-Arm), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (11,0 % bzw. 14,8 %) und „Untersuchungen“ (10,5 % bzw. 11,4 %). Deutlich seltener traten im Nivo+Ipi-Arm im Vergleich zum

Chemotherapie-Arm SUE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (5,0 % bzw. 15,9 %) sowie „Gefäßerkrankungen“ (2,5 % bzw. 9,1 %) auf.

Häufige SUE auf SOC/PT-Ebene

Tabelle 4-38: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie CA209-8HW – Häufige SUE nach SOC und PT

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 200)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 88)
SUE nach SOC und PT¹ Anzahl der Patient:innen mit Ereignis (%)		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (15,5)	12 (13,6)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (11,0)	13 (14,8)
SOC: Endokrine Erkrankungen	11 (5,5)	0
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (4,0)	6 (6,8)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,0)	6 (6,8)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (2,0)	5 (5,7)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,0)	6 (6,8)
Analysepopulation: Sicherheitspopulation der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023 (1) SOC und PT, die als SUE bei 5 % der Patient:innen in einem Studienarm auftraten CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse		

Bei den SUE waren die häufigsten SOC in beiden Behandlungsarmen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (15,5 % im Nivo+Ipi-Arm bzw. 13,6 % im Chemotherapie-Arm) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (11,0 % bzw. 14,8 %). Deutlich häufiger traten im Nivo+Ipi-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm SUE aus der SOC „Endokrine Erkrankungen“ auf (5,5 % vs. 0 %). Deutlich seltener traten im Nivo+Ipi-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm SUE aus den SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (1,0 % bzw. 6,8 %) und „Erkrankungen des Nervensystems“ (2,0 % bzw. 6,8 %) auf.

Zum Therapieabbruch führende UE auf SOC/PT-Ebene

Tabelle 4-39: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie CA209-8HW – Zum Therapieabbruch führende UE nach SOC und PT

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 200)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 88)
Zum Therapieabbruch führende UE nach SOC und PT Anzahl der Patient:innen mit Ereignis (%)		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (4,5)	6 (6,8)
PT: Immunvermittelte Enterokolitis	4 (2,0)	0
PT: Diarrhoe	1 (0,5)	2 (2,3)
PT: Abdominalschmerz	0	2 (2,3)
PT: Kolonfistel	1 (0,5)	0
PT: Enterokolitis	1 (0,5)	0
PT: Gastrointestinale Obstruktion	1 (0,5)	0
PT: Übelkeit	1 (0,5)	0
PT: Kolitis	0	1 (1,1)
PT: Ileus	0	1 (1,1)
PT: Darmblutung	0	1 (1,1)
SOC: Endokrine Erkrankungen	6 (3,0)	0
PT: Nebenniereninsuffizienz	5 (2,5)	0
PT: Hypophysitis	1 (0,5)	0
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	4 (2,0)	1 (1,1)
PT: Hepatitis	2 (1,0)	0
PT: Autoimmune Hepatitis	1 (0,5)	0
PT: Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,5)	0
PT: Biliäre Obstruktion	0	1 (1,1)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (2,0)	2 (2,3)
PT: COVID-19	1 (0,5)	0
PT: Meningitis	1 (0,5)	0
PT: Atemwegsinfektion	1 (0,5)	0
PT: Septischer Schock	1 (0,5)	0
PT: Analabszess	0	1 (1,1)
PT: Pneumonie	0	1 (1,1)
SOC: Untersuchungen	3 (1,5)	2 (2,3)
PT: Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,5)	0
PT: Amylase erhöht	1 (0,5)	0
PT: Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,5)	0
PT: Lipase erhöht	1 (0,5)	0
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	0	2 (2,3)
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	0	2 (2,3)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (1,5)	0
PT: Arthralgie	1 (0,5)	0
PT: Arthritis	1 (0,5)	0
PT: Polyarthritis	1 (0,5)	0

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 200)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 88)
Zum Therapieabbruch führende UE nach SOC und PT Anzahl der Patient:innen mit Ereignis (%)		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums	3 (1,5)	2 (2,3)
PT: Pneumonitis	2 (1,0)	0
PT: Pulmonalarterienthrombose	1 (0,5)	0
PT: Lungenembolie	0	2 (2,3)
SOC: Herzerkrankungen	2 (1,0)	1 (1,1)
PT: Immunvermittelte Myokarditis	1 (0,5)	0
PT: Myokarditis	1 (0,5)	0
PT: Herzinsuffizienz	0	1 (1,1)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,0)	12 (13,6)
PT: Akute Polyneuropathie	1 (0,5)	0
PT: Immunvermittelte Enzephalitis	1 (0,5)	0
PT: Lethargie	0	1 (1,1)
PT: Periphere Neuropathie	0	4 (4,5)
PT: Neurotoxizität	0	4 (4,5)
PT: Periphere sensorische Neuropathie	0	3 (3,4)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,0)	2 (2,3)
PT: Autoimmune Nephritis	1 (0,5)	0
PT: Nierenversagen	1 (0,5)	0
PT: Akute Nierenschädigung	0	1 (1,1)
PT: Proteinurie	0	1 (1,1)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (1,0)	1 (1,1)
PT: Ausschlag	2 (1,0)	0
PT: Exfoliation der Haut	0	1 (1,1)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,5)	4 (4,5)
PT: Disseminierte intravaskuläre Gerinnung	1 (0,5)	0
PT: Febrile Neutropenie	0	1 (1,1)
PT: Neutropenie	0	2 (2,3)
PT: Thrombozytopenie	0	1 (1,1)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	3 (3,4)
PT: Progression einer bösartigen Neubildung	1 (0,5)	0
PT: Brustkrebs	0	1 (1,1)
PT: Neubildung des Kolons	0	2 (2,3)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	4 (4,5)
PT: Asthenie	0	2 (2,3)
PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	0	2 (2,3)

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab (N = 200)	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 88)
Zum Therapieabbruch führende UE nach SOC und PT Anzahl der Patient:innen mit Ereignis (%)		
SOC: Erkrankungen des Immunsystems PT: Anaphylaktischer Schock	0 0	1 (1,1) 1 (1,1)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 0	1 (1,1) 1 (1,1)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Appetit vermindert PT: Mangelernährung	0 0 0	2 (2,3) 2 (2,3) 1 (1,1)
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse PT: Ovarialblutung	0 0	1 (1,1) 1 (1,1)
SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypertonie	0 0	1 (1,1) 1 (1,1)
Analysepopulation: Sicherheitspopulation der 1L-Patient:innen aus Arm B und C; Datenschnitt 10/2023 PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte Ereignisse		

Im Nivo+Ipi-Arm waren bei den zum Therapieabbruch führenden UE die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (4,5 %) und „Endokrine Erkrankungen“ (3,0 %) am häufigsten.

Im Chemotherapie-Arm waren bei den zum Therapieabbruch führenden UE die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (13,6 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (6,8 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (4,5 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (4,5 %) und „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (3,4 %) am häufigsten.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Allgemein wird für die Ergebnisse der Studie CA209-8HW von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (vgl. Angaben in Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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 4-40: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie CA209-8HW Endpunkte	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Ethnizität	ECOG Performance-Status	Tabakkonsum	Alkoholkonsum	Tumorstadium zur initialen Diagnose	Zelltyp	Lage des Tumors	Seite des Tumors	Zeit von initialer Diagnose bis Randomisierung	Lebermetastasen gemäß BICR	Lungenmetastasen gemäß BICR	Peritoneale Metastasen gemäß BICR	PD-L1-Status	MMR-Testergebnisse gemäß zentraler Testung	MMR-Testergebnisse gemäß lokaler Testung	MSI-Testergebnisse gemäß zentraler Testung	MSI-Testergebnisse gemäß lokaler Testung	BRAF/KRAS/NRAS Mutationsstatus	Lynch-Syndrom	Vorangegangene Resektion	Vorangegangene Radiotherapie
	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	●: A priori geplante Subgruppenanalyse																								

Stellen Sie anschließend in Tabelle 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.

Da die vorgelegte Studie CA209-8HW im Dossier zur Darstellung des medizinischen Nutzens der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und nicht zur Begründung eines Zusatznutzens herangezogen wird, wurden für das vorliegende Dossier keine ergänzenden Subgruppenanalysen vorgenommen. Die Darstellung von Subgruppenanalysen beschränkt sich auf den im CSR abgebildeten Forest-Plot der Subgruppenergebnisse zum primären Studienendpunkt PFS unter ausschließlicher Berücksichtigung der randomisierten 1L-Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H. Die zugrunde liegenden Subgruppenanalysen wurden gemäß der im SAP präspezifizierten Methodik ohne Stratifizierung vorgenommen.

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.

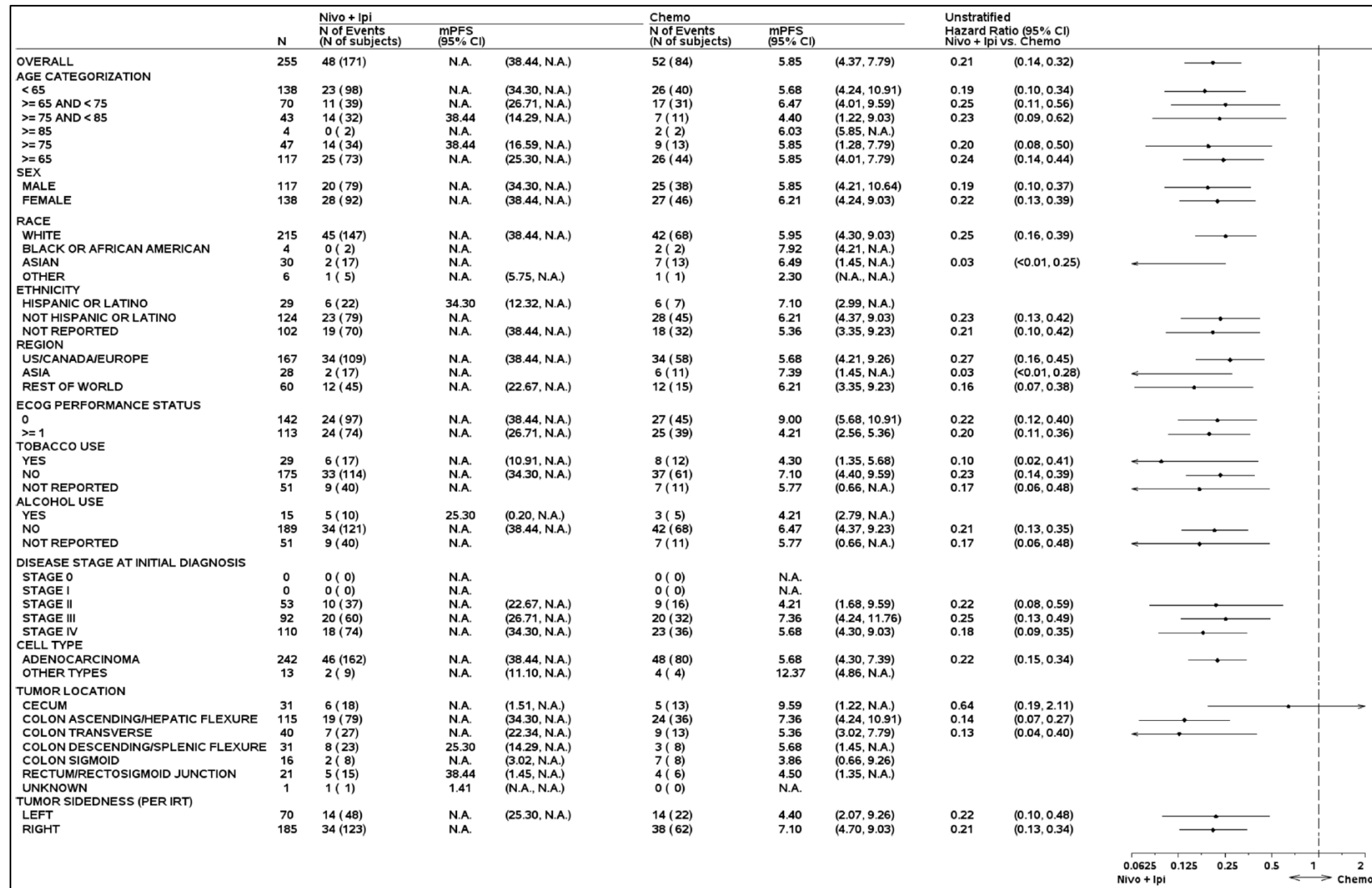
Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppenergebnisse zum PFS gemäß BICR bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus der Studie CA209-8HW

Im Forest-Plot zeigt sich konsistent über alle Subgruppen hinweg ein PFS-Vorteil für die Patient:innen bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H im Nivo+Ipi-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm (siehe Abbildung 4-42). Mit zwei Ausnahmen war der PFS-Vorteil dabei auch über alle Subgruppen hinweg statistisch signifikant. Lediglich in den beiden Subgruppen „Lage des Tumors: Zökum“ und „Zeit von initialer Diagnose bis Randomisierung: ≥ 3 Jahre“, die jeweils eine geringe Patientenzahl umfassten (insgesamt 39 bzw. 34 Patient:innen), ergab sich nur ein numerischer PFS-Vorteil für den Nivo+Ipi-Arm.

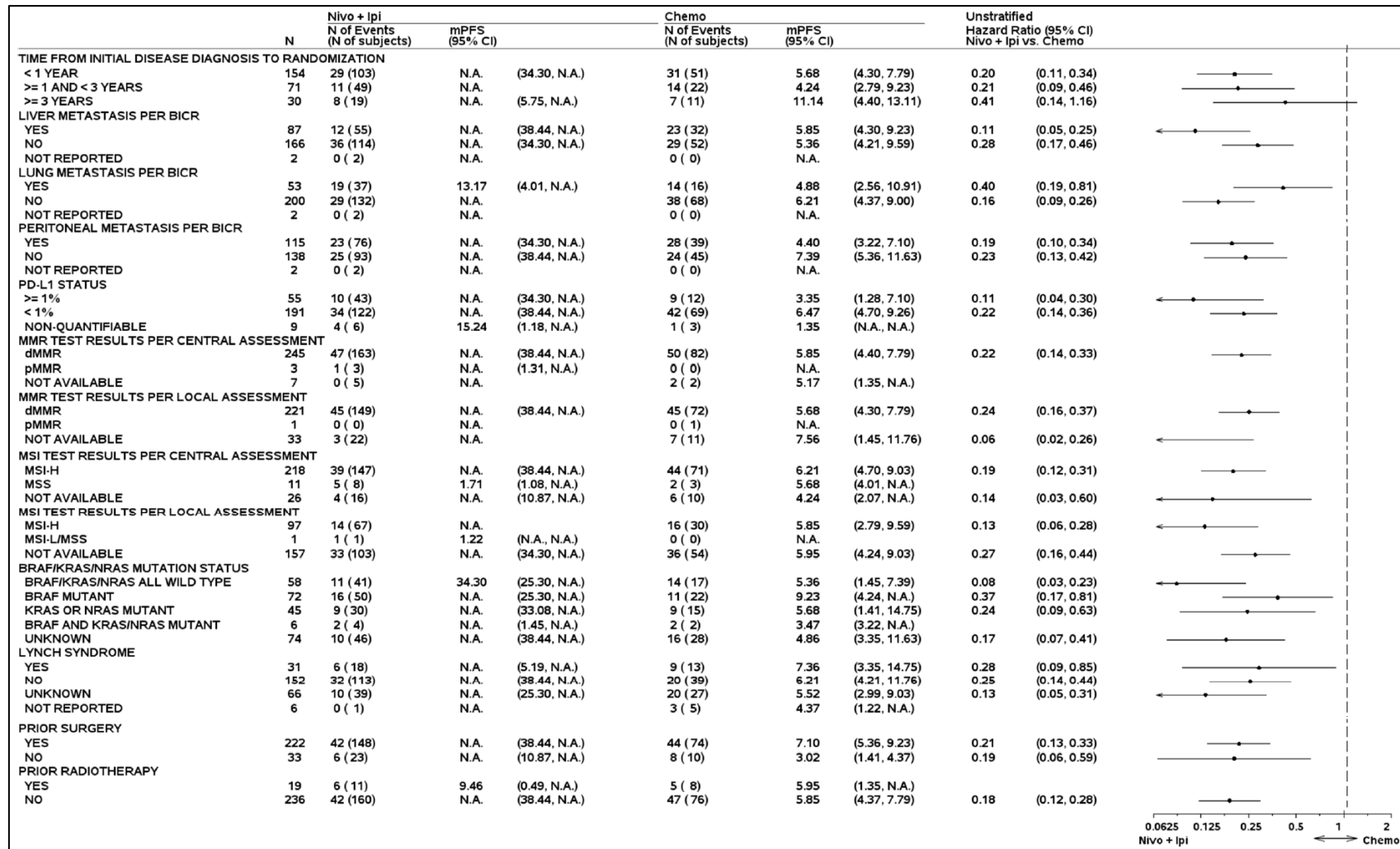
Die Subgruppenergebnisse bestätigen somit den PFS-Vorteil in der Gesamtpopulation und zeigen, dass Patient:innen über alle Subgruppen hinweg von der Therapie mit Nivo+Ipi profitieren.

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



(Fortsetzung der Abbildung auf der nächsten Seite)

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



ITT-Population der 1L-Patient:innen aus Arm B und C (nur Patient:innen mit zentral mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H); Datenschnitt 10/2023
 Die Berechnung des HR erfolgte nur in Subgruppen mit mindestens 10 Patient:innen pro Behandlungsarm.

Abbildung 4-42: Subgruppenergebnisse des PFS gemäß BICR bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H der Studie CA209-8HW als Forest-Plot

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).

Tabelle 4-41: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Offen, randomisiert, aktivkontrolliert, Vergleich mit Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe						
CA209-8HW	ja	ja	nein	ja [16, 17]	ja [18-20]	ja [21-23]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.2 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 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
–	–	–	–	–	–

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

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 4-47: 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		
Nicht zutreffend						

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 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-50: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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 4-52: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt keine relevante Studie für einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab entsprechend der Fragestellung vor. Ungeachtet dessen wird die pivotale, zulassungsbegründende Studie CA209-8HW, die der Indikationserweiterung von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet zugrunde liegt, im Sinne einer zusätzlichen Information zur Beschreibung des medizinischen Nutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H im vorliegenden Dossier dargestellt.

Die Studie CA209-8HW ist eine multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die dementsprechend der Evidenzstufe 1b gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der Verfo entspricht. Die Studie ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Sämtliche im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse entstammen dem ersten Interimsstudienbericht. Auf die Durchführung etwaiger Nachauswertungen für das vorliegende Dossier wurde verzichtet. Es liegen auf Studienebene keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. Die Studienergebnisse sind entsprechend der Charakteristika der Studienteilnehmenden gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Das Verzerrungspotenzial der CA209-8HW auf Studienebene wurde insgesamt als niedrig eingestuft, wenngleich mit Ausnahme der Mortalität und des durch BICR bewerteten PFS alle Endpunkte aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen.

Da die verfügbaren Ergebnisse der Studie CA209-8HW aufgrund des Komparators (Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe) keine geeignete Evidenz im Sinne der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung darstellt, wird auf eine abschließende Bewertung ihrer Aussagekraft zum Nachweis des Zusatznutzens verzichtet.

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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt keine relevante Studie für einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab entsprechend der Fragestellung vor. Folglich ist ein Zusatznutzen gegenüber der zVT nicht belegt.

Obwohl die pivotale Zulassungsstudie CA209-8HW keinen Vergleich zur zVT bietet, handelt es sich bei dieser Studie gegenwärtig um die beste Evidenz zum medizinischen Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der in der Studie untersuchte Komparator „Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“ (unter Auswahl der Kombinationschemotherapieregime mFOLFOX6 oder FOLFIRI, jeweils bedarfsweise in Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab) bildete zu Beginn der Studie noch den maßgeblichen Behandlungsstandard ab und ist weiterhin von klinischer Relevanz. Aus diesem Grund werden die aus der pivotalen Zulassungsstudie CA209-8HW verfügbaren Ergebnisse zur Erstlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms im vorliegenden Dossier dargestellt und nachfolgend berichtet.

Bei der Studie CA209-8HW handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zu Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom in unterschiedlichen Therapielinien, in der die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden mit „Nivo+Ipi“ bezeichnet) sowohl im Vergleich zu Chemotherapie (bedarfswise in Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab) nach ärztlicher Maßgabe (im Folgenden mit „Chemotherapie“ bezeichnet) als auch im Vergleich zu einer Nivolumab-Monotherapie untersucht wurde. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Sämtliche im vorliegenden Dossier präsentierte Ergebnisse entstammen einem Interimsstudienbericht vom 7. Februar 2024 und basieren auf einer präspezifizierten Interimsanalyse des PFS zum Vergleich zwischen Nivo+Ipi und Chemotherapie bei 1L-Patient:innen.

Bei dem zugrunde liegenden Datenschnitt vom 12. Oktober 2023 handelt es sich um den bislang aktuellsten und einzigen Datenschnitt, für den ein Studienbericht mit separaten Ergebnissen für die hier relevante Teilpopulation der 1L-Patient:innen vorliegt. Alle Auswertungen zu diesem Datenschnitt betreffen entsprechend der präspezifizierten Testhierarchie ausschließlich den Nivo+Ipi-Arm und den Chemotherapie-Arm. Der primäre Studienbericht vom 6. Dezember 2024 beruht zwar auf einem späteren Datenschnitt (28. August 2024), bildet jedoch eine präspezifizierte Interimsanalyse des PFS zum Vergleich zwischen Nivo+Ipi und Nivolumab-Monotherapie bei Patient:innen aller Therapielinien ab und umfasst somit ausschließlich therapielinienübergreifende Auswertungen (ohne separate Auswertung der 1L-Patient:innen). Aus diesem Grund stehen bislang einzig für den Datenschnitt vom 12. Oktober 2023 relevante Ergebnisse für die Zielpopulation im vorliegenden Dossier zur Verfügung..

Gemäß der präspezifizierten hierarchischen Teststrategie wurden im Rahmen der bislang vorliegenden Interimsanalysen noch keine Auswertungen des Gesamtüberlebens vorgenommen. Als bestverfügbare Evidenz werden die Anzahl der Todesfälle pro Behandlungsarm sowie Auswertungen zum PFS dargestellt. Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten und zur Verträglichkeit werden ebenfalls deskriptiv berichtet. Die entsprechenden Ergebnisse der Zulassungsstudie CA209-8HW sind in der nachstehenden Tabelle 4-53 zusammengefasst und werden im Folgenden näher beschrieben. Da die vorliegenden Studienergebnisse aufgrund des Komparators (Chemotherapie) nicht zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet sind, wurde auf die Durchführung etwaiger Nachauswertungen für das vorliegende Dossier (etwa zur Berechnung relativer Risiken) verzichtet.

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aus der Studie CA209-8HW

CA209-8HW, 1L-Patient:innen	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
Mortalität		
Todesfälle (%) ¹	44/200 (22,0)	37/88 (42,0)
PFS gemäß BICR (Zusatzanalyse) ² Insgesamt Median [95%-KI] (Monate) ³ HR [95%-KI], p-Wert ⁴ Bei zentral bestätigter dMMR/MSI-H ⁵ Median [95%-KI] (Monate) ³ HR [95%-KI], p-Wert ⁴	N. A. [34,3; N. A.] vs. 6,2 [4,7; 9,0] 0,32 [0,23; 0,46]; p < 0,0001 N. A. [38,4; N. A.] vs. 5,9 [4,4; 7,8] 0,21 [0,14; 0,32]; p < 0,0001	
Patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität		
Mittlere Änderung im Zeitverlauf ² EQ-5D-VAS EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-CR29	Kein Unterschied ⁶ Klar erkennbare Tendenzen zum Vorteil von Nivo+Ipi bei mehreren Funktions- und Symptomskalen ^{6,7}	
Verträglichkeit		
Patient:innen mit UE (%) ¹ Jegliche UE Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE Zum Therapieabbruch führende UE	197/200 (98,5) 104/200 (52,0) 91/200 (45,5) 40/200 (20,0)	86/88 (97,7) 60/88 (68,1) 45/88 (51,1) 35/88 (39,8)
Datenschnitt 10/2023 (1) Auswertung basiert auf der Sicherheitspopulation der 1L Patient:innen (N = 200 vs. N = 88). (2) Auswertung basiert auf der ITT-Population der 1L-Patient:innen (N = 202 vs. N = 101). (3) Kaplan-Meier-Schätzer (4) HR gemäß Cox-Regressionsmodell und p-Wert gemäß Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Seite des Tumors gemäß IRT (linksseitig, rechtsseitig) (5) Nur Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H (N = 171 vs. N = 84) (6) Beurteilt anhand der Verlaufskurven zur mittleren Änderung in beiden Studienarmen (7) Klare Tendenzen zugunsten von Nivo+Ipi zeigten sich beim EORTC QLQ-C30 jeweils in 4 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitminderung, Obstipation) und 4 Funktionsskalen (körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie beim EORTC-QLQ-CR29 in 3 Symptomskalen (Bauchschmerzen, Haarverlust, Geschmacksstörung). 1L: Erstlinientherapie; BICR: <i>Blinded Independent Central Review</i> ; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EORTC: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; IRT: <i>Interactive Response Technology</i> ; ITT: <i>Intention to treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; N. A: Nicht erreicht; Nivo+Ipi: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-C30: <i>Quality of Life Questionnaire Core Module</i> ; QLQ-CR29: <i>Quality of Life Questionnaire Colorectal Cancer</i> ; SUE: Schwerwiegende(s) UE; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Mortalität***Todesfälle***

Bis zum vorliegenden Datenschnitt (12. Oktober 2023) waren 22,0 % der Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm und 42,0 % der Patient:innen im Chemotherapie-Arm verstorben.

Progressionsfreies Überleben (Zusatzanalyse)

Beim PFS gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung (*Blinded Independent Central Review*, BICR) ergab sich insgesamt ein deutlich ausgeprägter, statistisch signifikanter Vorteil für den Nivo+Ipi-Arm (HR [95%-KI]: 0,32 [0,23; 0,46]; $p < 0,0001$). Das mediane PFS war im Nivo+Ipi-Arm noch nicht erreicht (Median [95%-KI]: N. A. [34,30; N. A.]), wobei die Untergrenze des 95%-KI darauf hindeutet, dass der Median wahrscheinlich 34 Monate übersteigt. Im Chemotherapie-Arm war das mediane PFS mit etwa 6 Monaten (Median [95%-KI]: 6,2 [4,7; 9,0]) deutlich kürzer.

Darüber hinaus zeigte sich im PFS gemäß BICR auch bei Einschränkung auf Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H (entsprechend einem der beiden primären Studienendpunkte) ein statistisch signifikanter Vorteil für den Nivo+Ipi-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm (HR [95%-KI]: 0,21 [0,14; 0,32]; $p < 0,0001$). Hier fiel der Effekt zugunsten von Nivo+Ipi sogar noch größer aus als in der Gesamtpopulation der 1L-Patient:innen. Zudem zeigten sich bei den zugehörigen Subgruppenanalysen, unabhängig vom untersuchten Merkmal, durchgehend konsistente Ergebnisse. Dies schließt u. a. Patient:innen sämtlicher Altersgruppen, Patient:innen mit Mutationen in den Genen BRAF, NRAS und/oder KRAS, sowie Patient:innen mit peritonealen und Lebermetastasen ein.

Patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität

Die patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität wurden in der Studie CA209-8HW anhand der EQ-5D-VAS, des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-CR29 erhoben.

Das Vorliegen von Unterschieden zwischen den Studienarmen wurde anhand der deskriptiven Verlaufsabbildungen zur mittleren Änderung beurteilt. Während sich bei der EQ-5D-VAS kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte, ergaben sich sowohl beim EORTC QLQ-C30 in mehreren Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitminderung, Obstipation) und mehreren Funktionsskalen (körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) als auch beim EORTC QLQ-CR29 in mehreren Symptomskalen (Bauchschmerzen, Haarverlust, Geschmacksstörung) klar erkennbare Tendenzen zum Vorteil der Behandlung mit Nivo+Ipi im Vergleich zur Chemotherapie. Nachteilige Tendenzen in Bezug auf den Nivo+Ipi-Arm wurden dagegen in keiner der Skalen beobachtet.

Diese deskriptiven Ergebnisse der Fragebögen zeigen, dass sich der statistisch signifikante PFS-Vorteil von Nivo+Ipi gegenüber der Chemotherapie auch in erkennbaren Verbesserungen der Symptomatik und Lebensqualität widerspiegelt.

Verträglichkeit

Für Nivo+Ipi wurden im Rahmen der Studie keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Insgesamt kam es im Nivo+Ipi-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm numerisch seltener zu schweren, schwerwiegenden und zum Therapieabbruch führenden UE.

Der Anteil der Patient:innen mit schweren UE lag im Nivo+Ipi-Arm bei 52,0 % und im Chemotherapie-Arm bei 68,1 %. SUE traten im Nivo+Ipi-Arm bei 45,5 % der Patient:innen und im Chemotherapie-Arm bei 51,1 % der Patient:innen auf. Zum Therapieabbruch führende UE wurden im Nivo+Ipi-Arm bei 20,0 % der Patient:innen und im Chemotherapie-Arm bei 39,8 % der Patient:innen dokumentiert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt keine relevante Studie für einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab vor. Die Beurteilung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H ist daher im Sinne der Fragestellung nicht möglich und ein **Zusatznutzen gegenüber der zVT ist nicht belegt**.

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung als Zusatzinformation vorgelegten Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie CA209-8HW demonstrieren jedoch sehr deutliche patientenrelevante Vorteile der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber dem vormaligen Therapiestandard „Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“.

Der Anteil der Todesfälle war unter der Therapie mit Nivo+Ipi im Vergleich zur Chemotherapie sichtlich geringer (22 % vs. 42 %). Beim PFS wurde ein sehr deutlich ausgeprägter statistisch signifikanter Vorteil des Nivo+Ipi-Arms gegenüber der Chemotherapie festgestellt (HR [95%-KI]: 0,32 [0,23; 0,46]; $p < 0,0001$). In den Ergebnissen zur patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität waren in mehreren Skalen Vorteile der Therapie mit Nivo+Ipi erkennbar. Des Weiteren traten schwere, schwerwiegende und zum Therapieabbruch führende UE bei Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm im Vergleich zur Chemotherapie insgesamt seltener auf und es wurden keine neuen Sicherheitssignale im Rahmen der Studie identifiziert.

Insgesamt belegen die vorliegenden Studienergebnisse einen sehr deutlichen medizinischen Nutzen der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.

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 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bei Erwachsenen	Zusatznutzen nicht belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

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

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

4.6 Referenzliste

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

1. Bristol Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 03.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2023-B-037 - Nivolumab zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms [VERTRAULICH].
3. Bristol Myers Squibb (2011): YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. 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. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.
5. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A (2007): Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics; 25(5):365-84.
6. Schwenkglenks M, Matter-Walstra K (2016): Is the EQ-5D suitable for use in oncology? An overview of the literature and recent developments. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res; 16(2):207-19.
7. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (2001): EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. [Zugriff: 21.03.2025]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst; 85(5):365-76.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Encorafenib (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom mit BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie; in Kombination mit Cetuximab). [Zugriff: 21.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4609/2020-12-17_AM-RL-XII_Encorafenib_D-551_BAnz.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie). [Zugriff: 21.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5018/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-653_BAnz.pdf.
11. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (2006): EORTC QLQ – CR29. [Zugriff: 21.03.2025]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-CR29-English-2.1.pdf>.

12. Gartlehner G, Moore CG (2008): Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*; 24(2):170-7.
13. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K (2008): Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*; 26(9):753-67.
14. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG (2009): Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*; 338:b1147.
15. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT (2009): A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*; 62(8):857-64.
16. Bristol Myers Squibb (2024): Nivolumab +/- Ipilimumab: Interim Clinical Study Report for Study CA2098HW - A Phase 3 Randomized Clinical Trial Of Nivolumab Alone, Nivolumab In Combination With Ipilimumab, Or Investigator's Choice Chemotherapy In Participants With Microsatellite Instability High (MSI-H) Or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer [VERTRAULICH].
17. Bristol Myers Squibb (2024): Nivolumab +/- Ipilimumab: Primary Clinical Study Report for Study CA2098HW - A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer [VERTRAULICH].
18. Bristol Myers Squibb (2019): A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer ((2018-000040-26)). [Zugriff: 06.06.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000040-26/GB>
19. Bristol Myers Squibb (2019): A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) CheckMate 8HW Stand des Eintrags: 10.03.2025. [Zugriff: 06.06.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04008030>
20. Bristol Myers Squibb (2019): A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) (CheckMate 8HW) (NCT04008030). Stand des Eintrags: 25.02.2025. [Zugriff: 06.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04008030>
21. André T, Elez E, Lenz H-J, Jensen LH, Toucheffeu Y, Van Cutsem E, et al. (2025): Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*; 405(10476):383-95.
22. André T, Elez E, Lenz H-J, Jensen LH, Toucheffeu Y, Van Cutsem E, et al. (2025): Supplement to: Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*; 405(10476)
23. André T, Elez E, Cutsem EV, Jensen LH, Bennouna J, Mendez G, et al. (2024): Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*; 391(21):2014-26.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

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

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

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2025	
Zeitsegment	1974 bis 30. Mai 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [4]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp colorectal cancer/	439.527
2	exp colorectal carcinoma/	86.629
3	exp colorectal tumor/	522.651
4	exp colorectal adenoma/	18.552
5	colorectal canc*.mp.	303.276
6	colorectal carc*.mp.	44.973
7	CRC.mp.	92.289
8	(colorect* or colon or rect*).mp.	1.080.557
9	neoplas*.mp.	1.368.742
10	tumo?r*.mp.	4.295.332
11	malignan*.mp.	1.374.985
12	cancer*.mp.	5.040.750
13	carcinoma*.mp.	1.567.338
14	adenocarcinoma*.mp.	395.140
15	exp carcinoma/	1.631.018
16	exp malignant neoplasm/	4.938.197
17	exp adenoma/	170.486
18	exp colon cancer/	140.554
19	exp colon carcinoma/	42.069
20	exp rectum cancer/	66.386
21	exp rectum carcinoma/	18.523
22	exp colon tumor/	190.214
23	exp colon adenoma/	6.704
24	exp rectum tumor/	87.861
25	exp rectum adenoma/	3.510
26	exp nivolumab/	49.147
27	opdivo.mp.	1.207
28	(ONO4538 or ONO 4538 or ONO-4538).mp.	284

29	(BMS-936558* or BMS936558* or BMS 936558*).mp.	613
30	(ono-0123 or ono0123 or ono 0123).mp.	1
31	(MDX-1106 or MDX1106 or MDX 1106).mp.	350
32	nivolumab.mp.	50.796
33	exp ipilimumab/	30.404
34	ipilimumab.mp.	31.365
35	yervoy.mp.	1.071
36	Medarex.mp.	500
37	(BMS-734016 or BMS734016 or BMS 734016).mp.	67
38	(MDX-010 or MDX010 or MDX 010).mp.	404
39	(MDX-101 or MDX101 or MDX 101).mp.	26
40	(MDX-CTLA-4 or MDX-CTLA-4 or MDX-CTLA-4).mp.	5
41	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	7.710.081
42	8 and 41	692.731
43	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 42	708.241
44	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	50.829
45	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	31.698
46	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.677.310
47	43 and 44 and 45 and 46	279

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2025	
Zeitsegment	1946 bis 29. Mai 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [4]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colorectal Neoplasms/	256.370
2	exp Colonic Neoplasms/	85.948
3	exp Rectal Neoplasms/	57.517
4	(colorect* or colon or rect*).mp.	642.707
5	colorectal carc*.mp.	22.213
6	colorectal canc*.mp.	156.715
7	CRC.mp.	58.000
8	neoplas*.mp.	3.617.798
9	tumo?r*.mp.	2.746.993

10	malignan*.mp.	769.396
11	carcinoma*.mp.	1.092.180
12	cancer*.mp.	2.579.466
13	adenocarcinoma*.mp.	299.521
14	exp Carcinoma/	772.772
15	exp Neoplasms/	4.115.113
16	exp Adenoma/	111.578
17	1 or 2 or 3 or 5 or 6 or 7	310.846
18	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	5.737.559
19	4 or (17 and 18)	667.284
20	exp Nivolumab/	6.308
21	nivolumab.mp.	12.117
22	opdivo.mp.	120
23	(ono-0123 or ono0123 or ono 0123).mp.	0
24	(ONO-4538 or ONO4538 or ONO 4538).mp.	25
25	(BMS-936558* or BMS936558* or BMS 936558*).mp.	24
26	(MDX-1106 or MDX1106 or MDX 1106).mp.	7
27	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	12.135
28	exp Ipilimumab/	3.384
29	ipilimumab.mp.	6.537
30	yervoy.mp.	75
31	Medarex.mp.	24
32	(BMS-734016 or BMS734016 or BMS 734016).mp.	4
33	(MDX-010 or MDX010 or MDX 010).mp.	34
34	(MDX-101 or MDX101 or MDX 101).mp.	3
35	(MDX-CTLA-4 or MDX-CTLA-4 or MDX-CTLA-4).mp.	3
36	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	6.559
37	randomized.mp.	1.136.253
38	randomized controlled trial.pt.	639.158
39	placebo.mp.	267.552
40	37 or 38 or 39	1.210.903
41	19 and 27 and 36 and 40	16

Tabelle 4-57 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in CENTRAL – RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2025	
Zeitsegment	Bis April 2025	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Colorectal Neoplasms/	8.271
2	Colonic Neoplasms/	2.484
3	Rectal Neoplasms/	2.728
4	colorectal carc*.mp.	1.392
5	colorectal canc*.mp.	16.927
6	(colorect* or colon* or rect*).mp.	75.029
7	CRC.mp.	4.176
8	neoplas*.mp.	127.090
9	tumo?r*.mp.	99.867
10	malignan*.mp.	36.000
11	carcinoma*.mp.	54.370
12	cancer*.mp.	218.552
13	adenocarcinoma*.mp.	14.387
14	exp Carcinoma/	20.276
15	exp Neoplasms/	126.308
16	exp Adenocarcinoma/	11.431
17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 7	23.501
18	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	301.565
19	6 and 18	36.877
20	17 or 19	37.511
21	exp Nivolumab/	1.021
22	nivolumab.mp.	3.446
23	opdivo.mp.	176
24	(ono-0123 or ono0123 or ono 0123).mp.	0
25	(ONO-4538 or ONO4538 or ONO 4538).mp.	80
26	(BMS-936558* or BMS936558* or BMS 936558*).mp.	172
27	(MDX-1106 or MDX1106 or MDX 1106).mp.	50
28	exp Ipilimumab/	602
29	ipilimumab.mp.	2.071
30	Yervoy.mp.	93

31	Medarex.mp.	9
32	(BMS-734016 or BMS734016 or BMS 734016).mp.	82
33	(MDX-010 or MDX010 or MDX 010).mp.	64
34	(MDX-101 or MDX101 or MDX 101).mp.	0
35	(MDX-CTLA-4 or MDXCTLA4 or MDX CTLA 4).mp.	1
36	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	3.461
37	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	2.090
38	20 and 36 and 37	68

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche nach RCTs 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:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Tabelle 4-58 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.06.2025
Eingabeoberfläche	Eingabefeld, <i>Other Terms</i>
Suchstrategie	(colon OR colorectal OR rectal OR colonic) 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)
Treffer	59

Tabelle 4-59 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU-CTR – RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.06.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(colon OR colorectal OR rectal OR colonic) AND (Nivolumab OR Opdivo OR ONO-4538 OR BMS-936558* OR BMS936558* OR MDX-1106 OR MDX1106 OR NIVO) AND (Ipilimumab OR Yervoy OR Medarex OR BMS-734016 OR BMS734016 OR "BMS 734016" OR MDX-010 OR MDX010 OR MDX101)
Treffer	14

Tabelle 4-60 (Anhang): Suchstrategie der Recherche im Studienregister ICTRP – RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	03.06.2025
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	((Nivolumab OR Opdivo OR ONO-4538 OR BMS-936558 OR MDX1106) AND (Ipilimumab OR Yervoy OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-101)) AND (colorectal OR rectum OR colon)
Treffer	51 für 27 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche nach RCTs 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; alle Studien wurden bereits im Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-61 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ClinicalTrials.gov

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
1	Regorafenib, Ipilimumab and Nivolumab for the Treatment of Chemotherapy Resistant Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer	NCT04362839	A1
2	VX15/2503 and Immunotherapy in Resectable Pancreatic and Colorectal Cancer	NCT03373188	A1
3	Testing the Combination of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) in Children, Adolescent, and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Cancers That Have an Increased Number of Genetic Changes, The 3CI Study	NCT04500548	A1
4	Testing Nivolumab With or Without Ipilimumab in Deficient Mismatch Repair System (dMMR) Recurrent Endometrial Carcinoma	NCT05112601	A1
5	Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Anal Canal Cancer	NCT02314169	A3
6	An Investigational Immuno-therapy Study Of Nivolumab In Combination With Trametinib With Or Without Ipilimumab In Participants With Previously Treated Cancer of the Colon or Rectum That Has Spread	NCT03377361	A3
7	Nivolumab+Ipilimumab+RT in MSS mCRC	NCT04575922	A1
8	Testing Nivolumab and Ipilimumab With Short-Course Radiation in Locally Advanced Rectal Cancer	NCT04751370	A1
9	A Study of Nivolumab Alone or Nivolumab Combination Therapy in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread	NCT02060188	A3
10	Nivolumab and Ipilimumab in Mucinous Colorectal and Appendiceal Tumors	NCT03693846	A2
11	NIVOLUMAB Plus IPILIMUMAB and TEMOZOLOMIDE in Microsatellite Stable, MGMT Silenced Metastatic Colorectal Cancer	NCT03832621	A2
12	Combination Immunotherapy in Rare Cancers Under Investigation	NCT04969887	A1

13	Combined Immunotherapy and Radiosurgery for Metastatic Colorectal Cancer	NCT03507699	A2
14	PhII Trial Panitumumab, Nivolumab, Ipilimumab in Kras/Nras/BRAF Wild-type MSS Refractory mCRC	NCT03442569	A1
15	Immunotherapy in Patients With Early dMMR Rectal Cancer	NCT05732389	A1
16	A Study of a Personalized Neoantigen Cancer Vaccine	NCT03639714	A1
17	BIOLUMA: Biomarkers for Nivolumab and Ipilimumab and Evaluation of the Combination in Lung Cancer	NCT03083691	A1
18	Two Combination Treatment Regimens of Nivolumab and Ipilimumab in Patients With dMMR and / or MSI mCRC.	NCT04730544	A3
19	Lung-MAP: Nivolumab With or Without Ipilimumab as Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer and No Matching Biomarkers	NCT02785952	A1
20	Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors	NCT02834013	A1
21	Neoadjuvant Chemoradiotherapy With Sequential Ipilimumab and Nivolumab in Rectal Cancer	NCT04124601	A1
22	Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Sarcoma That Cannot Be Removed by Surgery	NCT02500797	A1
23	A Phase II Study Evaluating an Organ Preservation Strategy Using Immune Checkpoint Blockade for Participants With Primary Colorectal or Gastroesophageal Cancer	NCT06410534	A2
24	Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma	NCT02224781	A1
25	A Study of Oral 7HP349 (Alintegimod) in Combination with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy	NCT06362369	A2
26	Nivolumab and Ipilimumab in Patients With dMMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer Resistant to Anti-PD1 Monotherapy	NCT05310643	A3
27	Pooled Mutant KRAS-Targeted Long Peptide Vaccine Combined With Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Resected Mismatch Repair Protein (MMR-p) Colorectal and Pancreatic Cancer	NCT04117087	A3
28	Nivolumab and Ipilimumab and Radiation Therapy in MSS and MSI High Colorectal and Pancreatic Cancer	NCT03104439	A3
29	Cadonilimab for PD-1/PD-L1 Blockade-refractory, MSI-H/dMMR, Advanced Colorectal Cancer	NCT05426005	A2
30	Study of Intratumoral Ipilimumab and TLR4 Agonist GLA-SE in Combination With Systemic Nivolumab and Chemotherapy	NCT03982121	A2
31	Study to Nivolumab Following Preoperative Chemoradiotherapy	NCT02948348	A1
32	Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibition and Novel IO Combinations in Early-stage Colon Cancer	NCT03026140	A1
33	Ipilimumab, Maraviroc and Nivolumab in Advanced Metastatic Colorectal and Pancreatic Cancer the LUMINESCENCE Trial	NCT04721301	A2

34	A Study of a Personalized Cancer Vaccine Targeting Shared Neoantigens	NCT03953235	A2
35	A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of NKTR-214 in Combination With Nivolumab and Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Select Advanced Solid Tumors	NCT02983045	A2
36	Study of Binimetinib + Nivolumab Plus or Minus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutation	NCT03271047	A1
37	A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)	NCT04008030	A3
38	Prophylactic Mesalamine to Prevent Colitis Following Treatment With Ipilimumab/Nivolumab (Ipi/Nivo)	NCT05663775	A2
39	Study of SQZ-AAC-HPV in Patients With HPV16+ Recurrent, Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors	NCT04892043	A2
40	Intratumoral Tilsotolimod, a TLR-9 Agonist, Together With Intratumoral Ipilimumab and Intravenous Nivolumab in Patients With Advanced Cancers	NCT04270864	A2
41	Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients	NCT04291755	A1
42	Study of XL092 in Combination With Immuno-Oncology Agents in Subjects With Solid Tumors	NCT05176483	A2
43	iRECIST Evaluation's Relevance for DCR in MMR/MSI Metastatic Colorectal Cancer Patients on Nivolumab and Ipilimumab	NCT03350126	A2
44	FOLFOX + Immunotherapy With Intrahepatic Oxaliplatin for Patients With Metastatic Colorectal Cancer	NCT04430985	A3
45	Study of SQZ-PBMC-HPV in Patients With HPV16+ Recurrent, Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors	NCT04084951	A2
46	A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies	NCT03241173	A2
47	Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies	NCT03126110	A2
48	Adoptive Cell Therapy Following a Non-myeloablative, Lymphodepleting Induction Regimen in Metastatic Melanoma Patients	NCT03166397	A1
49	Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy.	NCT02600143	A1
50	The Sagittarius Trial	NCT06490536	A1
51	Neoadjuvant Treatment With mFOLFOXIRI Plus Cadonilimab (AK104) Versus mFOLFOX6 in Locally Advanced Colorectal Cancer	NCT05571644	A2
52	Neoadjuvant Tisleizumab(BGB-A317) for dMMR/MSI-H Non-late Stage CRC Patients Before Surgery	NCT06262581	A2

53	Retrospective Study on the Use of Immunotherapy in Patients With MSI-H Metastatic Colorectal Cancer	NCT04612309	A3
54	Safety and Efficacy of NEO212 in Patients with Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Brain Metastasis	NCT06047379	A1
55	IL2 Imaging in Metastatic Melanoma	NCT02922283	A1
56	Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors	NCT04157985	A2
57	Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer	NCT03009058	A2
58	Different Cycles of Preoperative Neoadjuvant Sintilimab in Mismatch-repair Deficient/Microsatellite Instability-high, Locally Advanced Colorectal Cancer	NCT06698757	A2
59	Investigation of Circulating Tumor Cells From Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy	NCT02449837	A1

Tabelle 4-62 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EU-CTR

Nr.	Titel	Identifizier	Ausschlussgrund
60	A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) Colon Cancer	2013-003939-30	A3
61	Neoadjuvant immune checkpoint inhibition and novel IO combinations in early-stage colon cancer	2016-002940-17	A1
62	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	A2
63	A Study Of Nivolumab In Combination With Trametinib With Or Without Ipilimumab In Participants With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancers	2017-001830-24	A1
64	Adoptive cell therapy across cancer diagnoses	2017-002323-25	A2
65	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	A3
66	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 Colo...	2017-003464-12	A1
67	A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-...	2018-000040-26	A3
68	NIVOLUMAB plus IPILIMUMAB and TEMOZOLOMIDE in combination in microsatellite stable (MSS), MGMT silenced metastatic colorectal cancer (mCRC): the MAYA study.	2018-004299-37	A1

69	Neoadjuvant CHEmoradiotherapy with sequential Ipilimumab and Nivolumab in REctal cancer (CHINOREC): a prospective randomized, open-label, multicenter, phase II clinical trial	2019-003865-17	A2
70	FOLFOX + Immunotherapy with intrahepatic administration of oxaliplatin for patients with multiple non-resectable liver metastasis from colorectal cancer.	2019-004397-26	A2
71	Prospective randomized clinical trial assessing the tolerance and clinical benefit of fecal transplantation in patients with melanoma treated with CTLA-4 and PD1 inhibitors	2020-002932-64	A1
72	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...	2020-004366-19	A3
73	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	A3

Tabelle 4-63 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ICTRP

Nr.	Titel	Identifizier	Ausschlussgrund
74	A Study Of Nivolumab In Combination With Trametinib With Or Without Ipilimumab In Participants With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancers - CheckMate 9N9: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 9N9	2017-001830-24	A2
75	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 - NIPICOL	2017-002442-72	A3
76	NIVOLUMAB plus IPILIMUMAB and TEMOZOLOMIDE in combination in microsatellite stable (MSS), MGMT silenced metastatic colorectal cancer (mCRC): the MAYA study. - MAYA study	2018-004299-37	A1
77	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	A3
78	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
79	CA209-8HW A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer - CA209-8HW	CTIS2023-503956-29-00	A3
80	- NIPIRESCUE_G-113	CTIS2024-516313-20-00	A1

81	Analysis of the efficacy and safety of two combination treatment regimens 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) - NIPISAFE G-106	CTIS2024-518138-10-00	A3
82	Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibition and Novel IO Combinations in Early-stage Colon Cancer (Amended Protocol of: Nivolumab, Ipilimumab and COX2-inhibition in Early Stage Colon Cancer: an Unbiased Approach for Signals of Sensitivity: The NICHE TRIAL)	NCT03026140	A1
83	Nivolumab and Ipilimumab and Radiation Therapy in Microsatellite Stable (MSS) and Microsatellite Instability (MSI) High Colorectal and Pancreatic Cancer	NCT03104439	A2
84	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	NCT03271047	A1
85	Interest of iRECIST Radiological Assessment for Disease Control Rate (DCR) for Evaluation of Patients With Metastatic Colorectal Cancer dMMR and/or MSI Treated With Nivolumab and Ipilimumab. A GERCOR Open-label Phase II Study NIPICOL C17-01	NCT03350126	A3
86	Phase I Integrated Biomarker Trial of VX15/2503 in Combination With Ipilimumab or Nivolumab in Patients With Pancreatic and Colorectal Cancer	NCT03373188	A2
87	A Study Of Nivolumab In Combination With Trametinib With Or Without Ipilimumab In Participants With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancers	NCT03377361	A1
88	Phase II Multicenter Trial of Panitumumab, Nivolumab, and Ipilimumab for KRAS/NRAS/BRAF Wild-type MSS Refractory Metastatic Colorectal Adenocarcinoma	NCT03442569	A1
89	Combination Treatment of Nivolumab, Ipilimumab, Intratumoral CMP-001 and Radiosurgery for Liver Metastases in Colorectal Carcinoma	NCT03507699	A3
90	A Phase II Study of Nivolumab and Ipilimumab in Mucinous Colorectal and Appendiceal Tumors	NCT03693846	A5
91	NIVOLUMAB Plus IPILIMUMAB and TEMOZOLOMIDE in Combination in Microsatellite Stable (MSS), MGMT Silenced Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): the MAYA Study	NCT03832621	A1
92	ISILI (In Situ Immunotherapy of Liver Metastases): An Openlabel, Dose-finding, Phase I Study of Intratumoral Ipilimumab and TLR4 Agonist GLA-SE in Combination With Systemic Nivolumab and Chemotherapy (FOLFOX Regimen) in Patients With Colorectal Liver Metastases.	NCT03982121	A2
93	A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy in Participants With Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer	NCT04008030	A3

94	Pooled Mutant KRAS-Targeted Long Peptide Vaccine Combined With Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Resected MMR-p Colorectal and Pancreatic Cancer	NCT04117087	A2
95	A Phase I Clinical Trial of Regorafenib, Nivolumab, and Ipilimumab in Advanced Chemotherapy Resistant Metastatic MSS Colorectal Cancer	NCT04362839	A1
96	Nivolumab and Ipilimumab and Radiation Therapy in Metastatic, Microsatellite Stable Colorectal Cancer	NCT04575922	A1
97	LUMINESCENCE-001 Ipilimumab, Maraviroc and Nivolumab in Advanced Metastatic Colorectal and Pancreatic Cancer	NCT04721301	A2
98	Analysis of the Efficacy and Safety of Two Combination Treatment Regimens 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).	NCT04730544	A3
99	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	NCT05310643	A1
100	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. - ARRAY-162-202	NL-OMON50266	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-64 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 4-64 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-8HW

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie CA209-8HW ist es, den klinischen Nutzen – gemessen am progressionsfreien Überleben (PFS, <i>progression-free survival</i>), der objektiven Ansprechrates (ORR, <i>objective response rate</i>) und dem Gesamtüberleben (OS, <i>overall survival</i>) – von Nivolumab-Monotherapie (kurz: Nivo-Mono), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (kurz: Nivo+Ipi) und Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (kurz: Chemotherapie) bei metastasiertem oder rezidivierendem Kolorektalkarzinom und hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H, <i>microsatellite instability high</i>) bzw. Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR, <i>deficient mismatch repair</i>) miteinander zu vergleichen. Primäre Hypothesen: 1. Nivo+Ipi führt gegenüber Nivo-Mono zu einer Verbesserung des PFS bei Teilnehmenden mit metastasiertem oder rezidivierendem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H, unabhängig von der Anzahl vorhergehender Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms, d. h. über alle Therapielinien hinweg. 2. Nivo+Ipi führt gegenüber Chemotherapie zu einer Verbesserung des PFS bei Teilnehmenden mit metastasiertem oder rezidivierendem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H, die noch keine vorherigen Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms erhalten haben, d. h. bei Erstlinien-Patient:innen (1L-Patient:innen). Wichtigste sekundäre Hypothese: Nivo+Ipi führt gegenüber Nivo-Mono zu einer Verbesserung des PFS bei Teilnehmenden mit metastasiertem oder rezidivierendem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H, die noch keine vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms erhalten haben, d. h. bei 1L-Patient:innen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie CA209-8HW ist eine offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase 3, in der Teilnehmende im Verhältnis 2:2:1 in folgende drei Studienarme randomisiert wurden: • Arm A: Nivolumab-Monotherapie (kurz: Nivo-Mono) • Arm B: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (kurz: Nivo+Ipi) • Arm C: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (kurz: Chemotherapie) Die Rekrutierung der Studie umfasst zwei aufeinander folgende Abschnitte (Teil 1 und Teil 2): • In Teil 1 konnten Patient:innen aus allen Therapielinien eingeschlossen werden. Es war geplant hier ~560 Patient:innen zu randomisieren. • In Teil 2 konnten nur Patient:innen, die keine vorherige Therapie im metastasierten Stadium erhalten hatten, eingeschlossen werden (1L-Patient:innen). Es war geplant hier weitere ~271 Patient:innen zu randomisieren. Teilnehmende mit ≥ 2 vorherigen Therapielinien konnten ausschließlich in Arm A oder Arm B randomisiert werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Revised Protocol 04 (17. Juli 2020)</u> Das Studiendesign wurde geändert, um die Rekrutierung von 1L-Patient:innen auszuweiten. Der zweite primäre Endpunkt (Vergleich des PFS zwischen Nivo+Ipi und Chemotherapie in der 1L) wurde hinzugefügt. Die Studienrationale wurde aktualisiert, um aktuelle interne und externe Daten zu Patient:innen mit metastasiertem oder rezidivierendem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H abzubilden. Ziele und statistische Analysen wurden angepasst. Wo erforderlich, wurden zusätzliche redaktionelle Änderungen und Formatierungsänderungen vorgenommen. <u>Protocol Amendment 05 (18. November 2020)</u> Das Protokoll wurde aktualisiert, um Dosisanpassungskriterien bei immun-onkologischen Therapien (I-O) und Algorithmen für das Management von UE im Zusammenhang mit I-O auf der Grundlage der Version 5 der <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) aufzunehmen. Es wurden studienprogrammweite Änderungen integriert, darunter neue Studienanforderungen für das schwere akute respiratorischen Coronavirus-2-Syndrom (SARS-CoV-2) und Anforderungen an die Empfängnisverhütung für Männer im Zusammenhang mit einer I-O-Therapie. Zusätzliche Sicherheitsanforderungen für Oxaliplatin wurden aufgenommen. <u>Protocol Amendment 06 (1. Oktober 2021)</u> Das Protokoll wurde überarbeitet, um die statistische Teststrategie für die primären Endpunkte der Studie zu aktualisieren. Die Häufigkeit der Tumoruntersuchungen nach den ersten 2 Jahren nach der Randomisierung wurde reduziert. Darüber hinaus wurden weitere, kleinere Aktualisierungen vorgenommen. <u>Protocol Amendment 07 (10. Mai 2022)</u> Der Zeitplan für die statistischen Analysen wurde aktualisiert, um den neuen Zeitplan für die Rekrutierung in Teil 2 zu berücksichtigen. Darüber hinaus wurde die erwartete Anzahl der randomisierten Teilnehmenden mit lokal bestätigter dMMR/MSI-H angepasst, um eine höhere als ursprünglich angenommene Diskordanzrate zwischen den zentralen und lokalen dMMR/MSI-H-Testergebnissen zu berücksichtigen. Weitere Änderungen wurden vorgenommen, um den Forderungen der Gesundheitsbehörden nach Aufnahme zusätzlicher Sicherheitshinweise zur Verwendung von Oxaliplatin und einer Klarstellung zu den Anforderungen an die Empfängnisverhütung der Teilnehmenden nachzukommen. <u>Protocol Amendment 08 (4. August 2022)</u> Mit dieser Änderung wurde festgelegt, dass ein <i>Data Monitoring Committee</i> (DMC) für die Bewertung der Interimsergebnisse der Studie herangezogen wird, um Empfehlungen zu den nächsten Schritten der Studiendurchführung zu treffen. <u>Protocol Amendment 09 (1. Juni 2023)</u> Um potenzielle Abweichungen bei der Akkumulation von PFS-Ereignissen für die beiden primären Endpunkte (PFS-Vergleich von Arm B vs. Arm C bei Patient:innen aus der 1L bzw. PFS-Vergleich von Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien) zu adressieren, wurde das Protokoll geändert, um für den Fall, dass die jeweils erforderliche Anzahl der PFS-Ereignisse nicht in zeitlicher Nähe zueinander erreicht wird, die Möglichkeit zu schaffen, die Interimsanalyse für jeden der beiden primären Endpunkte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		unabhängig voneinander durchzuführen. In diesem Fall kann für die Interimsanalyse jedes primären Endpunkts jeweils ein separater Datenbankschluss erfolgen. <u>Protocol Amendment 10 (1. Juli 2024)</u> Aufgrund der Verzögerung der Ereignisse zum PFS-Vergleich von Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien wurde festgestellt, dass die präspezifizierte studienumfassende finale OS-Analyse, die etwa 5 Jahre nach der Randomisierung des ersten Studienteilnehmenden stattfinden sollte, nicht mehr durchgeführt werden konnte, ohne von der Teststrategie der Studie (hierarchische Testung der Endpunkte PFS, ORR und OS) abzuweichen. Um die Teststrategie beizubehalten, wurde die studienumfassende finale OS-Analyse zu diesem Zeitpunkt gestrichen und eine Interimsanalyse zum PFS-Vergleich von Arm B vs. Arm A in Patient:innen aus allen Therapielinien zu diesem Zeitpunkt hinzugefügt. In dem Fall, dass das PFS von Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien in dieser Interimsanalyse das vorab festgelegte statistische Signifikanzniveau erreichte, war die Testung der sekundären Endpunkte einschließlich des OS gemäß der Teststrategie vorgesehen. Der Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse wurde aktualisiert, so dass diese Analyse etwa 2 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden erfolgt. Der Zeitpunkt der finalen OS-Analyse wurde aktualisiert, so dass diese Analyse etwa 3 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden erfolgt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <u>1) Unterzeichnete schriftliche Einwilligung nach Aufklärung</u> a) Die Teilnehmenden oder ihre gesetzlich bevollmächtigten Vertreter müssen ein vom IRB bzw. der unabhängigen Ethik-Kommission genehmigtes Formular zur schriftlichen Einwilligung nach Aufklärung gemäß den behördlichen und institutionellen Richtlinien unterzeichnet und datiert haben. Dies muss vor der Durchführung aller mit dem Prüfplan zusammenhängenden Verfahren erfolgen, die nicht Teil der normalen Patientenversorgung sind. b) Die Teilnehmenden müssen bereit und in der Lage sein, die geplanten Visiten, den Behandlungsplan, die Labortests und andere Anforderungen der Studie zu erfüllen. <u>2) Patient:innen-Merkmale und Merkmale der Zielindikation</u> a) Histologisch bestätigtes metastasiertes oder rezidivierendes Kolorektalkarzinom, das nicht operiert werden kann, ungeachtet vorheriger Behandlungen mit Chemotherapie und/oder zielgerichteten Wirkstoffen. Das Einschlusskriterium 2a gilt nur für die Aufnahme in Teil 1 der Studie. b) Bekannter MSI-H- oder dMMR-Status des Tumors gemäß lokalem Standard. c) Alle Teilnehmenden müssen eine messbare Erkrankung mittels CT oder MRT nach den Kriterien von RECIST 1.1 aufweisen. d) Teilnehmende mit Läsionen in einem zuvor bestrahlten Bereich als einzige Stelle einer messbaren Erkrankung dürfen eingeschlossen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		werden, sofern die Läsion(en) eine deutliche Progression gezeigt haben und genau gemessen werden können. e) Geeignete Tumorgewebeproben müssen vorhanden sein. Tumorgewebeproben, entweder ein Formalin-fixierter Paraffin-eingebetteter Gewebekblock (bevorzugt) oder ungefärbte Tumorgewebeschnitte (mindestens 30 positiv beladene Objektträger) von der primären oder metastasierten Stelle, müssen an das Zentrallabor geschickt werden. Das Zentrallabor muss dem IRT vor der Randomisierung eine Bestätigung über den Erhalt von auswertbarem Tumorgewebe vorlegen. Die Tumorgewebeprobe muss eines der folgenden Kriterien erfüllen: i) Die Gewebeprobe wurde innerhalb von 3 Monaten vor der Aufnahme in die Studie entnommen, ohne dass zwischen dem Zeitpunkt der Entnahme und der Randomisierung eine systemische Behandlung stattgefunden hat, UND es muss sich um dieselbe Gewebeprobe handeln, die für den lokalen MMR/MSI-Test verwendet wurde. ODER ii) Wenn die oben genannten Proben nicht verfügbar sind, kann Archivgewebe akzeptiert werden, wenn dasselbe Gewebe für die MMR/MSI-Tests verwendet wurde. Bei der Biopsie sollte es sich um eine Exzision, Inzision oder Kernnadel handeln. Eine Feinnadelaspiration ist für die Einreichung nicht akzeptabel. Biopsien von Knochenläsionen, die keine Weichteilkomponente oder entkalkte Knochenproben aufweisen, sind ebenfalls nicht zulässig. f) ECOG-Performance-Status ≤ 1. g) Histologisch bestätigtes metastasiertes oder rezidivierendes Kolorektalkarzinom ohne vorherige Behandlung mit Chemotherapie und/oder zielgerichteten Wirkstoffen im metastasierten Stadium, das nicht operativ behandelt werden kann. Teilnehmende, die mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden, sind teilnahmeberechtigt, sofern die Krankheitsprogression später als 6 Monate (≥ 6 Monate) nach Abschluss der Chemotherapie aufgetreten ist. Das Einschlusskriterium 2g gilt für die Aufnahme in Teil 2 der Studie. <u>3) Alter und Reproduktionsstatus</u> a) Männer und Frauen im Alter von 18 Jahren und älter. b) Frauen im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der Studienbehandlung einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest (Mindestsensitivität 25 IU/L oder entsprechende HCG-Einheiten) vorweisen. c) Frauen dürfen nicht stillen. d) Frauen im gebärfähigen Alter, die Nivolumab ohne oder mit Ipilimumab erhalten, müssen sich verpflichten, für die Dauer der Behandlung sowie mindestens fünf Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung (d. h. die Zeit, die Nivolumab benötigt, um etwa fünf Halbwertszeiten zu durchlaufen) die Vorgaben zu Verhütungsmethoden zu befolgen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe erhalten, müssen sich verpflichten, während der gesamten Dauer der Behandlung mit der/den Studienbehandlung(en) und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung die Vorgaben zu Verhütungsmethoden zu befolgen. e) Sexuell aktive Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter, die Nivolumab ohne oder mit Ipilimumab erhalten sollen, sind von den Verhütungsvorschriften ausgenommen. Sexuell aktive Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter, die eine Chemotherapie erhalten sollen, müssen sich verpflichten, für die Dauer der Behandlung mit der/den Studienbehandlung(en) sowie mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung die Vorgaben zu Verhütungsmethoden zu befolgen. Darüber hinaus müssen männliche Teilnehmer, die dem Chemotherapie-Arm zugewiesen werden, bereit sein, während dieser Zeit auf eine Samenspende zu verzichten. f) Männer mit Azoospermie sind von den Verhütungsvorschriften ausgenommen. Frauen im gebärfähigen Alter, die durchgehend nicht heterosexuell aktiv sind, sind ebenfalls von der Verhütungspflicht befreit, müssen sich aber dennoch einem Schwangerschaftstest unterziehen. Die Prüfarzte müssen die Teilnehmerinnen im gebärfähigen Alter und die männlichen Teilnehmer, die mit Frauen im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, über die Bedeutung der Schwangerschaftsverhütung und die Folgen einer unerwarteten Schwangerschaft aufklären. Darüber hinaus sollten männliche Teilnehmer, die dem Chemotherapie-Arm zugewiesen sind, über die mögliche fötale Toxizität aufgeklärt werden, die durch die Übertragung der in der Samenflüssigkeit vorhandenen Studienintervention auf einen sich entwickelnden Fötus entstehen kann, selbst wenn der Teilnehmer sich einer erfolgreichen Vasektomie unterzogen hat oder wenn die Partnerin bereits schwanger ist. Teilnehmerinnen im gebärfähigen Alter und Frauen im gebärfähigen Alter, die Sexualpartnerinnen von männlichen Teilnehmern sind, müssen eine hochwirksame Verhütungsmethode verwenden, die bei konsequenter und korrekter Anwendung eine Versagensrate von < 1 % aufweist. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1) <u>Ausnahmen von der Zielindikation</u> a) Aktive Hirnmetastasen oder leptomeningeale Metastasen. Patientinnen mit Hirnmetastasen sind teilnahmeberechtigt, wenn diese behandelt wurden und in der MRT mindestens 8 Wochen nach Abschluss der Behandlung und innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation keine Progression der Erkrankung zu erkennen ist. (Eine CT-Untersuchung ist zulässig, wenn eine Kontraindikation für eine MRT besteht). Außerdem dürfen mindestens 14 Tage vor der Verabreichung der Studienmedikation keine immunsuppressiven Dosen von systemischen Kortikosteroiden erforderlich sein (> 10 mg/Tag Prednisonäquivalente).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b) Aszites, der mit einer alleinigen medikamentösen Therapie nicht kontrolliert werden kann. <i>[Das Ausschlusskriterium 1b ist seit Protokollrevision 04 nicht mehr zutreffend.]</i> 2) <u>Krankheiten</u> a) Teilnehmende mit einer aktiven, bekannten oder vermuteten Autoimmunerkrankung. Teilnehmende mit Diabetes mellitus Typ I, Schilddrüsenunterfunktion, die nur einen Hormonersatz erfordert, Hauterkrankungen (wie Vitiligo, Psoriasis oder Alopezie), die keine systemische Behandlung erfordern, oder Erkrankungen, bei denen nicht zu erwarten ist, dass sie ohne einen externen Auslöser wieder auftreten, sind zur Teilnahme zugelassen. b) Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder Pneumonie. c) Bekannter positiver HIV-Test oder bekanntes AIDS. HIV-Tests müssen an den Studienzentren durchgeführt werden, wo entsprechende lokale Vorschriften gelten. d) Teilnehmende mit einer Erkrankung, die innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg Prednisonäquivalent täglich) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten erfordert. Inhalative oder topische Steroide und Nebennierenersatz-Steroiddosen von mehr als 10 mg Prednisonäquivalent pro Tag sind zulässig, wenn keine aktive Autoimmunerkrankung vorliegt. e) Frühere bösartige Erkrankungen, die innerhalb der letzten 2 Jahre aktiv waren, mit Ausnahme von lokal heilbaren Krebserkrankungen, die offensichtlich geheilt wurden (z. B. Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächliches Blasenkarzinom oder Carcinoma in situ der Prostata, des Gebärmutterhalses oder der Brust). f) Jede schwerwiegende oder unkontrollierte medizinische Störung, die nach Ansicht der Prüffärzt:in das mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung von Studienmedikamenten verbundene Risiko erhöhen, die Fähigkeit der Teilnehmenden, gemäß Prüfplan behandelt zu werden, beeinträchtigen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte. g) Jeder andere triftige medizinische, psychiatrische und/oder soziale Grund, der aus Sicht der Prüffärzt:in besteht. h) Teilnehmende mit bekanntem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel (DPD). Ein systematisches Screening auf DPD-Mangel muss an Standorten durchgeführt werden, an denen dies lokal vorgeschrieben ist. Zusätzliche Ausschlusskriterien (h-n) für Teilnehmende ohne vorherige systemische Therapie oder mit 1 vorherigen systemischen Therapielinie: h) Vorangegangene größere Operation, offene Biopsie oder signifikante traumatische Verletzung innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung. Jedes wundbedingte UE muss vor der Randomisierung abgeklungen sein.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		i) Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt, auf das angeborene lange QT-Syndrom. Vorbestehender Bluthochdruck sollte angemessen kontrolliert sein. j) Klinisch signifikante Blutungsneigung oder Koagulopathie. k) Myokardinfarkt, arterielle Thrombose oder zerebrovaskuläre Erkrankung innerhalb von 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie. l) Nicht heilende Wunden, Geschwüre oder Knochenbrüche. m) Vorgeschichte einer Magen-Darm-Perforation oder eines Abszesses innerhalb von 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie. n) Anhaltende Toxizitäten Grad > 1 (CTCAE Version 5.0) im Zusammenhang mit der Erstlinien-Chemotherapie (außer Alopezie, Müdigkeit oder periphere sensorische Neuropathie, die Grad 2 aufweisen dürfen) 3) <u>Vorherige/begleitende Therapie</u> a) Vorherige Behandlung mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CTLA-4-Antikörper oder einem anderen Antikörper oder Medikament, die spezifisch auf die Co-Stimulation von T-Zellen oder Immun-Checkpoint-Signalwegen abzielen, einschließlich vorheriger Therapien mit Anti-Tumor-Impfstoffen oder anderen immunstimulierenden Antitumormitteln. b) Teilnehmende, die krebsbezogene Prüfpräparate innerhalb von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, vor der Randomisierung erhalten haben. c) Die vorherige systemische Krebsbehandlung muss mindestens 14 Tage vor der Randomisierung abgeschlossen sein. d) Eine vorangegangene fokale palliative Strahlentherapie muss mindestens 14 Tage vor der Randomisierung abgeschlossen sein. e) Teilnehmende, die innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung einen lebenden/abgeschwächten Impfstoff erhalten haben (z. B. Varizellen, Zoster, Gelbfieber, Rotavirus, orale Polio und Masern, Mumps, Röteln). Wenn Teilnehmende vor dem Screening einen experimentellen COVID-19-Impfstoff oder ein anderes Prüfpräparat zur Behandlung oder Vorbeugung von COVID-19 erhalten haben, muss die Aufnahme in die Studie verschoben werden, bis die biologische Wirkung des Impfstoffs oder des Prüfpräparats stabilisiert ist. f) Behandlung mit pflanzlichen Präparaten (z. B. pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel oder traditionelle chinesische Medizin) zur Behandlung der untersuchten Krankheit innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung. g) Teilnehmende, die zuvor bereits im Rahmen der Studie CA209-8HW behandelt wurden. Zusätzliches Ausschlusskriterium für Teilnehmende ohne vorherige systemische Therapie oder mit 1 vorherigen systemischen Therapielinie: h) Derzeitige Behandlung mit nicht-topischen Medikamenten, die als starke Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 oder als starke Inhibitoren von UGT1A1 bekannt sind. Allerdings sind Patient:innen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		teilnahmeberechtigt, die mindestens 7 Tage vor Beginn der Studienbehandlung diese Behandlung entweder abbrechen oder auf ein anderes Medikament umstellen. 4) <u>Physikalische und Labortest-Befunde</u> a) Leukozyten < 2000/μl b) Neutrophile < 1500/μl c) Thrombozyten < $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ d) Hämoglobin < 9,0 g/dl (eine Transfusion zum Erreichen des Hämoglobinwertes ≥ 9 g/dl ist innerhalb von 7 Tagen vor der Laboruntersuchung nicht zulässig) e) Thromboplastinzeit und partielle Thromboplastinzeit > $1,5 \times \text{ULN}$, es sei denn, die Teilnehmenden erhalten eine gerinnungshemmende Therapie und ihr INR-Wert ist stabil und liegt innerhalb des empfohlenen Bereichs für den gewünschten Grad der Antikoagulation. f) Serumkreatinin > $1,5 \times \text{ULN}$, es sei denn, die Kreatinin-Clearance beträgt ≥ 40 ml/Minute (gemessen oder berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel) g) Aspartat- oder Alanin-Aminotransferase > $3,0 \times \text{ULN}$, es sei denn, die Teilnehmenden haben nachweislich Lebermetastasen; in diesem Fall gilt > $5,0 \times \text{ULN}$ als Grenzwert h) Bilirubin > $1,5 \times \text{ULN}$ (ausgenommen Teilnehmende mit Gilbert-Syndrom, die einen Bilirubin-Gesamtwert von < $3,0 \times \text{ULN}$ haben müssen) i) Ein positives Testergebnis für das Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus, das auf das Vorhandensein des Virus hindeutet, z. B. HBsAg, Australien-Antigen positiv oder Hepatitis-C-Antikörper positiv (außer wenn Hepatitis-C-Virus-RNA negativ) j) Positiver Schwangerschaftstest bei der Aufnahme in die Studie oder vor der Verabreichung der Studienmedikation Zusätzliches Ausschlusskriterium für Teilnehmende ohne vorherige systemische Therapie oder mit einer vorherigen systemischen Therapielinie: k) Bei Teilnehmenden mit Proteinurie $\geq 2+$ durch Urintest oder Urinanalyse zu Studienbeginn muss 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Eine Proteinurie > 1g/24h stellt ein Ausschlusskriterium dar. Das Urin Protein-Kreatinin-Verhältnis darf anstelle einer 24-Stunden-Urinsammlung auch geschätzt werden (ein Wert > 1000 mg/g stellt ein Ausschlusskriterium dar). 5) <u>Allergien und unerwünschte Arzneimittelreaktionen</u> a) Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Studienmedikaments in der Vorgeschichte b) Schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf einen monoklonalen Antikörper in der Vorgeschichte 6) <u>Andere Ausschlusskriterien</u> c) Häftlinge oder Teilnehmende, die unfreiwillig inhaftiert sind. (Anmerkung: Unter bestimmten Umständen kann eine Person, die inhaftiert wurde, in die Studie eingeschlossen werden oder als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Teilnehmende zugelassen werden. Es gelten strenge Bedingungen und die Zustimmung von Bristol-Myers Squibb ist erforderlich.) d) Teilnehmende, die zur Behandlung einer psychiatrischen oder physischen Erkrankung (z. B. Infektionskrankheit) zwangseingewiesen sind. <u>Kriterien für Crossover-Patient:innen</u> Teilnehmende in Arm C, die während oder nach der Chemotherapie eine BICR-bestätigte Progression aufweisen, haben die Möglichkeit, Nivo+Ipi zu erhalten. Dieses Crossover ist optional und liegt im Ermessen der Prüffärzt:in. Um für das Crossover infrage zu kommen, müssen folgende Kriterien erfüllt sein: 1) BICR-bestätigte Progression gemäß RECIST 1.1 2) ECOG-Performance-Status 0 oder 1 3) Verfügbare Tumorgewebeprobe, die bei Progression der Erkrankung in Arm C entnommen wurde, sofern dies medizinisch möglich war 4) Keine Exposition gegenüber systemischen Krebstherapien nach Absetzen der Chemotherapie in Arm C 5) Abgeschlossene Follow-up-Visite 1 nach Absetzen der Behandlung in Arm C (erfolgt etwa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung) Darüber hinaus muss die Prüffärzt:in sicherstellen, dass die Teilnehmenden alle anderen Zulassungskriterien auf der Grundlage der Ein- und Ausschlusskriterien des Prüfplans, wie unten beschrieben, erfüllen: <u>Einschlusskriterien (nur Crossover-Kohorte):</u> 1) Unterzeichnete schriftliche Einverständniserklärung c) Die Teilnehmenden oder ihre gesetzlich bevollmächtigten Vertreter müssen ein vom IRB bzw. der unabhängigen Ethik-Kommission genehmigtes Formular zur schriftlichen Einwilligung nach Aufklärung gemäß den behördlichen und institutionellen Richtlinien unterzeichnet und datiert haben. Dies muss vor der Durchführung aller mit dem Prüfplan zusammenhängenden Verfahren erfolgen, die nicht Teil der normalen Patientenversorgung sind. a) Die Teilnehmenden müssen bereit und in der Lage sein, die geplanten Visiten, den Behandlungsplan, die Labortests und andere Anforderungen der Studie zu erfüllen. 2) Alter und Reproduktionsstatus g) Männer und Frauen im Alter von 18 Jahren und älter. h) Frauen im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der Studienbehandlung einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest (Mindestsensitivität 25 IU/L oder entsprechende HCG-Einheiten) vorweisen. i) Frauen dürfen nicht stillen. j) Frauen im gebärfähigen Alter, die Nivolumab ohne oder mit Ipilimumab erhalten, müssen sich verpflichten, für die Dauer der Behandlung sowie mindestens fünf Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung (d. h. die Zeit, die Nivolumab benötigt, um etwa fünf Halbwertszeiten zu durchlaufen) die Vorgaben zu Verhütungsmethoden zu befolgen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe erhalten, müssen sich verpflichten, während der gesamten Dauer der Behandlung mit der/den Studienbehandlung(en) und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung die Vorgaben zu Verhütungsmethoden zu befolgen. k) Sexuell aktive Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter, die Nivolumab ohne oder mit Ipilimumab erhalten sollen, sind von den Verhütungsvorschriften ausgenommen. l) Männer mit Azoospermie sind von den Verhütungsvorschriften ausgenommen. Frauen im gebärfähigen Alter, die durchgehend nicht heterosexuell aktiv sind, sind ebenfalls von der Verhütungspflicht befreit, müssen sich aber dennoch einem Schwangerschaftstest unterziehen. <u>Ausschlusskriterien (nur Crossover-Kohorte):</u> Für die Crossover-Kohorte gelten die oben genannten allgemeinen Ausschlusskriterien der Studie. Für die Kategorien 1) Ausnahmen von der Zielindikation, 2) Krankheiten, 4) Physikalische und Labortest-Befunde, 5) Allergien und unerwünschte Arzneimittelreaktionen und 6) Andere Ausschlusskriterien gelten dabei alle bereits genannten Kriterien (ohne die zusätzlichen Ausschlusskriterien für Teilnehmende ohne vorherige systemische Therapie oder mit einer vorherigen systemischen Therapielinie). Zudem gelten folgende Ausschlusskriterien hinsichtlich vorangegangener und begleitender medizinischer Behandlungen: a) Eine vorherige fokale palliative Strahlentherapie muss mindestens 14 Tage vor Ausgabe der Studienmedikation abgeschlossen sein. b) Teilnehmende, die innerhalb von 30 Tagen vor Ausgabe der Studienmedikation einen Lebendimpfstoff oder abgeschwächten Impfstoff erhalten haben (z. B. Varizellen, Zoster, Gelbfieber, Rotavirus, orale Polio und Masern, Mumps, Röteln). c) Behandlung mit pflanzlichen Präparaten (z. B. pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel oder traditionelle chinesische Arzneimittel) zur Behandlung der untersuchten Krankheit innerhalb von 2 Wochen vor Ausgabe der Studienmedikation.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 88 Studienzentren in 22 Ländern (gemäß Datenschnitt vom 12.10.2023, bezogen auf 1L-Patient:innen, die in Arm B oder C randomisiert wurden): Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Rumänien, Spanien, Türkei, Tschechischen, USA, Vereinigtes Königreich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Behandlung in allen drei Armen erfolgte grundsätzlich in 6-wöchentlichen Zyklen (Zyklus 1 und 2) bzw. in 4-wöchentlichen Zyklen (ab Zyklus 3). <u>Arm A: Nivolumab-Monotherapie</u> <u>Woche 1-12:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nivolumab 240 mg alle 2 Wochen (insgesamt 6-mal; d. h. an Tag 1, 15 und 29 der ersten zwei Zyklen), jeweils i. v. über 30 Minuten verabreicht • <u>Ab Woche 13:</u> Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen (d. h. Tag 1 jedes Zyklus), max. bis 2 Jahre nach erster Dosis, jeweils i. v. über 30 Minuten verabreicht Ausnahme von der max. Behandlungsdauer: Patient:innen mit spätem Ansprechen (während des zweiten Jahres der Behandlung) sollten die Behandlung ab dem Beginn des Ansprechens weitere 12 Monate fortsetzen. <u>Arm B: Nivolumab + Ipilimumab</u> • <u>Woche 1-12:</u> Nivolumab 240 mg gefolgt von Ipilimumab 1 mg/kg alle 3 Wochen (insgesamt 4-mal; d. h. an Tag 1 und 22 der ersten zwei Zyklen), beide jeweils i. v. über 30 Minuten verabreicht • <u>Ab Woche 13:</u> Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen (d. h. Tag 1 jedes Zyklus), max. bis 2 Jahre nach erster Dosis², jeweils i. v. über 30 Minuten verabreicht Ausnahme von der max. Behandlungsdauer: Patient:innen mit spätem Ansprechen (während des zweiten Jahres der Behandlung) sollten die Behandlung ab dem Beginn des Ansprechens weitere 12 Monate fortsetzen. <u>Arm C: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe</u> Behandlung mit einem der folgenden Chemotherapieregime entsprechend der Wahl der Prüfarzt:in. Die Wahl des Chemotherapie-Regimes musste vor Randomisierung erfolgen und dokumentiert werden: • <u>mFOLFOX6:</u> Oxaliplatin 85 mg/m², Leucovorin 400 mg/m² und Fluorouracil 400 mg/m² als Bolus sowie Fluorouracil 2.400 mg/m² als Dauerinfusion über 46 Stunden • <u>mFOLFOX6 + Bevacizumab:</u> Bevacizumab 5 mg/kg i. v. über 90 Minuten (bei guter Verträglichkeit später auf 60 bzw. 30 Minuten reduzierbar), gefolgt von mFOLFOX6 (siehe oben) • <u>mFOLFOX6 + Cetuximab:</u> Cetuximab 500 mg/m² i. v. über 2 Stunden (bei guter Verträglichkeit später auf 1 Stunde reduzierbar), gefolgt von mFOLFOX6 (siehe oben) • <u>FOLFIRI:</u> Irinotecan 180 mg/m², Leucovorin 400 mg/m², Fluorouracil 400 mg/m² als Bolus sowie Fluorouracil 2.400 mg/m² als Dauerinfusion über 46 Stunden • <u>FOLFIRI + Bevacizumab:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Bevacizumab 5 mg/kg i. v. über 90 Minuten (bei guter Verträglichkeit später auf 60 bzw. 30 Minuten reduzierbar), gefolgt von FOLFIRI (siehe oben) <u>FOLFIRI + Cetuximab:</u> Cetuximab 500 mg/m² i. v. über 2 Stunden (bei guter Verträglichkeit später auf 1 Stunde reduzierbar), gefolgt von FOLFIRI (siehe oben) Unabhängig vom gewählten Therapieregime erfolgte die Verabreichung der Chemotherapie alle 2 Wochen (entsprechend einer Behandlung an Tag 1, 15 und 29 in den ersten zwei Zyklen und einer Behandlung an Tag 1 und 15 in den folgenden Zyklen). <u>Crossover-Kohorte:</u> Patient:innen im Arm C hatten bei Auftreten einer Progression die Möglichkeit, auf die Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zu wechseln.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien:</u> - PFS gemäß BICR in Arm B vs. A bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus allen Therapielinien - PFS gemäß BICR in Arm B vs. C bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus der 1L <u>Zentrale sekundäre Zielkriterien:</u> - PFS gemäß BICR in Arm B vs. A bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus der 1L - ORR gemäß BICR in Arm B vs. A bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus allen Therapielinien - ORR gemäß BICR in Arm B vs. C bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus der 1L - ORR gemäß BICR in Arm B vs. A bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus der 1L - OS in Arm B vs. A bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus der 1L - OS in Arm B vs. C bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus allen Therapielinien - OS in Arm B vs. A bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus der 1L <u>Definition der Endpunkte:</u> <u>PFS gemäß BICR:</u> PFS gemäß BICR ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten durch BICR festgestellten radiologischen Progression nach RECIST 1.1 oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Feststellung von Progressionen erfolgt nach RECIST 1.1. durch verblindete und unabhängige Prüfer:innen (PFS gemäß BICR). Entsprechende bildgebende Untersuchungen, bestehend aus einem kontrastverstärkten CT des Brustkorbs und einem CT/MRT des Abdomens, des Beckens sowie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		aller anderen bekannten bzw. vermuteten Krankheitsherde, werden während der gesamten Dauer der Behandlung und darüber hinaus bis zum Vorliegen einer BICR-bestätigten Progression zu regelmäßigen Zeitpunkten durchgeführt (im ersten Jahr nach Randomisierung alle 6 Wochen, im zweiten Jahr nach Randomisierung alle 8 Wochen, im dritten Jahr nach Randomisierung alle 16 Wochen, danach alle 24 Wochen). Teilnehmende, bei denen keine Progression festgestellt wird und die nicht verstorben sind, werden am Tag ihrer letzten Tumoruntersuchung zensiert. Teilnehmende, bei denen während der Studie keine Tumoruntersuchungen durchgeführt wurden und die nicht verstorben sind, werden am Tag der Randomisierung zensiert. Teilnehmende, die eine nachfolgende Krebstherapie beginnen, ohne dass bei ihnen zuvor eine Progression festgestellt wird, werden zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumoruntersuchung vor Beginn der nachfolgenden Krebstherapie zensiert. • <u>ORR gemäß BICR:</u> Das ORR ist definiert als Anteil der Patient:innen, die als bestes bestätigtes Ansprechen im Zeitraum zwischen Randomisierung und bestätigter Progression oder dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie ein komplettes Ansprechen oder ein partielles Ansprechen erreichen. Die Feststellung des Ansprechens erfolgt nach RECIST 1.1. durch verblindete und unabhängige Prüfer:innen (ORR gemäß BICR). Bei Patient:innen ohne bestätigte Progression oder Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie werden alle verfügbaren Bewertungen des Ansprechens berücksichtigt. Jedes Ansprechen musste mindestens 4 Wochen nach dem initialen Ansprechen bestätigt werden. • <u>OS:</u> Das OS ist definiert als der Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Es werden alle während der Studie aufgetretenen Todesfälle berücksichtigt. Patient:innen, die nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Patient:innen ohne Nachverfolgung nach Randomisierung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Revised Protocol 04 (17. Juli 2020)</u> Der zweite primäre Endpunkt (Vergleich des PFS zwischen dem Nivolumab+Ipilimumab-Arm und dem Chemotherapie-Arm bei Teilnehmer:innen, die keine vorherige Therapie erhalten haben) wurde hinzugefügt. <u>Protocol Amendment 06 (1. Oktober 2021)</u> Das Protokoll wurde überarbeitet, um die statistische Teststrategie für die primären Endpunkte der Studie zu aktualisieren. <u>Protocol Amendment 09 (1. Juni 2023)</u> Um potenzielle Abweichungen bei der Akkumulation von PFS-Ereignissen für die beiden primären Endpunkte (PFS-Vergleich von Arm B vs. Arm C bei Patient:innen aus der 1L bzw. PFS-Vergleich von Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien) zu adressieren, wurde das Protokoll geändert, um für den Fall, dass die jeweils erforderliche Anzahl der PFS-Ereignisse nicht in zeitlicher Nähe zueinander erreicht wird, die Möglichkeit zu schaffen, die Interimsanalyse für jeden der beiden primären Endpunkte unabhängig voneinander durchzuführen. In diesem Fall kann für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Interimsanalyse jedes der beiden primären Endpunkte jeweils ein separater Datenbankschluss erfolgen. <u>Protocol Amendment 10 (1. Juli 2024)</u> Aufgrund der Verzögerung der Ereignisse zum PFS-Vergleich von Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien wurde festgestellt, dass die präspezifizierte studienumfassende finale OS-Analyse, die etwa 5 Jahre nach der Randomisierung des ersten Studienteilnehmenden stattfinden sollte, nicht mehr durchgeführt werden konnte, ohne von der Teststrategie der Studie (hierarchische Testung der Endpunkte PFS, ORR und OS) abzuweichen. Um die Teststrategie beizubehalten, wurde die studienumfassende finale OS-Analyse zu diesem Zeitpunkt gestrichen und eine Interimsanalyse zum PFS-Vergleich von Arm B vs. Arm A in Patient:innen aus allen Therapielinien zu diesem Zeitpunkt hinzugefügt. In dem Fall, dass das PFS von Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien in dieser Interimsanalyse das vorab festgelegte statistische Signifikanzniveau erreichte, war die Testung der sekundären Endpunkte einschließlich des OS gemäß der Teststrategie vorgesehen. Der Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse wurde aktualisiert, so dass diese Analyse etwa 2 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden erfolgt. Der Zeitpunkt der finalen OS-Analyse wurde aktualisiert, so dass diese Analyse etwa 3 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden erfolgt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für der Bestimmung der Fallzahl wurde in erster Linie auf das Erreichen einer hinreichenden Power für die Testung der beiden primären Endpunkte und des wichtigsten sekundären Endpunkts abgestellt: 1. PFS gemäß BICR bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus allen Therapielinien: Arm B vs. Arm A 2. PFS gemäß BICR bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus der 1L: Arm B vs. Arm C 3. PFS gemäß BICR bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus der 1L: Arm B vs. Arm A Demensprechend stellen die nachfolgenden Ausführungen zur Bestimmung der Fallzahl ausschließlich auf Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H ab (die Anzahl zu randomisierender Patient:innen mit lokal bestätigter dMMR/MSI-H wurde hieraus entsprechend der erwarteten Diskordanz zwischen zentraler und lokaler Testung hochgerechnet). Um den Fehler erster Art bei insgesamt 5 % zu wahren, wurde das initiale Alpha wie folgt zwischen den beiden primären Endpunkten aufgeteilt: 0,6 % für den PFS-Vergleich von Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien und 4,4 % für den PFS-Vergleich von Arm B vs. Arm C bei Patient:innen aus der 1L. Für den Fall, dass das PFS in Arm B vs. Arm C bei Patient:innen aus der 1L bei der Interimsanalyse oder der finalen Analyse die präspezifizierte Signifikanzschwelle erreichte, war die Weitergabe eines Alpha von 2,4 % an den anderen primären Endpunkt, PFS in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien, vorgesehen (das übrige Alpha von 2 % sollte an den sekundären Endpunkt PFS in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus der 1L weitergegeben werden). Eine Testung des sekundären Endpunkts PFS in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus der 1L erfolgt gemäß der festgelegten Testhierarchie erst nach der abschließender Testung beider primärer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Endpunkte, sofern einer der beiden primären Endpunkte die erforderliche Signifikanzschwelle erreicht hat. Die Bestimmung der erforderlichen Fallzahl für die PFS-Vergleiche wurde anhand einer Simulation unter Annahme einer stückweisen (<i>piecewise</i>) Exponentialverteilung der Ereignisse in Arm A und Arm B sowie einer Exponentialverteilung der Ereignisse in Arm C vorgenommen. <u>PFS gemäß BICR in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien</u> Mit insgesamt 564 Patient:innen aus allen Therapielinien in Arm B und Arm A und einem Follow-up bis zum Auftreten von 319 PFS-Ereignissen wurde unter Annahme eines HR von 0,635 basierend auf einem 2-seitigen Alpha von 0,006 eine Power von 90 % ermittelt. Für den Fall, dass das PFS in Arm B vs. Arm C bei Patient:innen aus der 1L bei der Interimsanalyse oder der finalen Analyse die präspezifizierte Signifikanzschwelle erreicht, so dass ein Alpha von 0,024 an den vorliegenden Endpunkt weitergegeben wird, wurde basierend auf einem Alpha von 0,03 eine Power von 96,8 % ermittelt. <u>PFS gemäß BICR in Arm B vs. Arm C bei Patient:innen aus der 1L</u> Mit insgesamt 125 PFS-Ereignissen bei 1L-Patient:innen in Arm B und Arm C wurde unter Annahme eines HR von 0,55 basierend auf einem 2-seitigen Alpha von 0,044 eine Power von 99 % ermittelt. Unter Berücksichtigung der gestaffelten 2:1-Randomisierung wurde hieraus bestimmt, dass in Teil 1 und 2 der Studie die Randomisierung von insgesamt 230 1L-Patient:innen in Arm B und Arm C erforderlich ist. <u>PFS gemäß BICR in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus der 1L</u> Basierend auf der Fallzahlberechnung der primären Endpunkte wurde davon ausgegangen, dass 308 1L-Patient:innen in Arm A und Arm B randomisiert werden. Entsprechend der Annahme, dass sich hieraus bei der finalen Analyse 156 PFS-Ereignisse ergeben, wurde unter Annahme eines HR von 0,6 basierend auf einem 2-seitigen Alpha von 0,044 eine Power von 87 % ermittelt. Für den Fall, dass bei der Testung des primären Endpunkts PFS in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien das präspezifizierte Signifikanzniveau nicht erreicht wird, steht für die Testung des vorliegenden sekundären Endpunkts jedoch nur ein Alpha von 0,02 zur Verfügung (entsprechend dem weitergegebenen Alpha vom anderen primären Endpunkt, PFS in Arm B vs. Arm C bei Patient:innen aus der 1L). Für diesen Fall wurde eine Power von 79,5 % ermittelt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Insgesamt wurden 2 Interimsanalysen zu primären und sekundären Endpunkten sowie eine finale Analyse zu den sekundären OS-Endpunkten geplant: <u>Interimsanalyse 1: Interimsanalyse zu den primären Endpunkten (sowie zu allen sekundären Endpunkten gemäß Testhierarchie)</u> Die Durchführung Analyse war für den Zeitpunkt geplant, zu dem jeweils 85 % der notwendigen Anzahl an PFS-Ereignissen für beide primären Endpunkte erreicht worden waren. <i>Mit Protokollamendment 09 wurde, für den Fall, dass die jeweils erforderliche Anzahl der PFS-Ereignissen nicht in zeitlicher Nähe</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zueinander erreicht wird, die Möglichkeit geschaffen, die Interimsanalyse für jeden der beiden primären Endpunkte unabhängig voneinander durchzuführen. Hierzu wurde festgelegt, dass für jeden der beiden primären Endpunkte ein separater Datenbankschluss erfolgen konnte, sofern zu erwarten war, dass mehr als 3 Monate zwischen den Datenbankschlüssen liegen würden. In der Folge wurde die Interimsanalyse zum PFS in Arm B vs. Arm C bei Patient:innen aus der 1L mit Datenbankschluss vom 15. November 2023 (Datenschnitt: 12. Oktober 2023) als Interimsanalyse 1a durchgeführt, wobei die präspezifizierte Signifikanzschwelle erreicht wurde. Die Interimsanalyse der sekundären Endpunkte sollte gemäß Testhierarchie weiterhin erst nach der Analyse zum PFS in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien erfolgen. Da die PFS-Ereignisse in Arm B und Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien nicht so schnell eintraten wie erwartet, wurde in Protokollamendment 10 festgestellt, dass die etwa 5 Jahre nach Randomisierung der ersten Patient:in geplante finale OS-Analyse nicht durchgeführt werden konnte, ohne die Testhierarchie zu verletzen (hierarchische Testung der Endpunkte PFS, ORR und OS). Vor diesem Hintergrund wurde entschieden, die Interimsanalyse zum PFS in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien auf den ursprünglich erwarteten Zeitpunkt der finalen OS-Analyse vorzuziehen (d. h. etwa 5 Jahre nach Randomisierung der ersten Patient:in) und den Zeitpunkt für die finale OS-Analyse neu festzulegen (siehe unten). Die Interimsanalyse zum Endpunkt PFS in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien (Interimsanalyse 1b) wurde dementsprechend mit Datenbankschluss vom 25. September 2024 (Datenschnitt: 28. August 2024) durchgeführt, wobei die präspezifizierte Signifikanzschwelle erreicht wurde. In der Folge wurden auch die Interimsanalysen zu den Endpunkten ORR in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien und PFS in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus der 1L durchgeführt, wobei die präspezifizierte Signifikanzschwelle für ersteren Endpunkt erreicht und für letzteren Endpunkt nicht erreicht wurde, so dass bei Interimsanalyse 1 gemäß der Testhierarchie keine weiteren sekundären Endpunkte mehr untersucht wurden. 2. <u>Interimsanalyse 2: Finale Analyse zu den primären Endpunkten und zum sekundären Endpunkt PFS in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus der 1L (sowie zu weiteren sekundären Endpunkten gemäß Testhierarchie)</u> Die Durchführung Analyse war für jeweils zu dem Zeitpunkt geplant, zu dem die notwendige Anzahl der PFS-Ereignisse erreicht worden war. Gemäß ursprünglicher Planung stellte diese Analyse die finale Analyse für PFS und ORR und eine Interimsanalyse für OS dar. Da mit Interimsanalyse 1 die Auswertung für die beiden primären Endpunkte (ebenso wie für das ORR in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinie) bereits final abgeschlossen wurden, stellt Interimsanalyse 2 in erster Linie die finale Analyse für das PFS in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen in der 1L dar (im Anschluss ist gemäß Testhierarchie ggf. die Durchführung der finalen Analysen zum ORR in Arm B vs. Arm C in Patient:innen aus der 1L sowie die Durchführung von Interimsanalysen zu den sekundären OS-Endpunkten möglich).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Mit Protokollamendment 10 wurde festgelegt, dass Interimsanalyse 2 spätestens 2 Jahre nach Randomisierung der letzten Patient:in erfolgen sollte. 3. <u>Finale Analyse zum OS: Finale Analyse zum OS in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien (sowie der weiteren sekundären OS-Endpunkte gemäß Testhierarchie)</u> Ursprünglich wurde diese Analyse etwa 5 Jahre nach Randomisierung der ersten Patient:in erwartet. Mit Protokollamendment 10 wurde der Zeitpunkt der finalen Analyse auf 3 Jahre nach Randomisierung der letzten Patient:in angepasst. Die Alpha-Allokation zur Bestimmung der Signifikanzschwellen für die verschiedenen Analysezeitpunkte wurde anhand einer Lan-DeMets-Alpha-Spending-Funktion des O'Brien-Fleming-Typs auf Basis der zum Analysezeitpunkt tatsächlich beobachteten Ereigniszahl berechnet. Die Testung der sekundären Endpunkte erfolgt hierarchisch (siehe nachfolgende Darstellung), wobei jeder Endpunkt bei einer Interimsanalyse oder der finalen Analyse nur ausgewertet werden kann, wenn alle in der Testhierarchie vorhergehenden Endpunkte bereits die präspezifizierte Signifikanzschwelle erreicht haben bzw. final ausgewertet wurden und verbleibendes Alpha von den vorangegangenen Endpunkten weitergegeben werden kann. <u>Schematische Darstellung der Testhierarchie:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Black: All Line White & gray: 1L Green: initial alpha Blue: When PFS B vs A in all lines is tested positive using an overall of 0.03 α  : Proportion of alpha transmitted to next endpoint; 1=100% (alpha value)   : Primary Endpoints    : Secondary Endpoints
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierter Randomisierungsplan
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer interaktiven Antworttechnologie (<i>Interactive Response Technology</i> , IRT) durchgeführt. Die Patient:innen wurden nach Seite des Tumors (links- oder rechtsseitig) und Anzahl vorheriger Therapielinien (0 vs. 1 vs. ≥ 2) stratifiziert und in einem Verhältnis von 2:2:1 in Arm A, B und C randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IRT.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IRT. Um Patient:innen in die Studie einzuschließen, mussten die Prüfarzt:innen nach Prüfung ihrer Eignung die hierzu erforderlichen Angaben im IRT-System tätigen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) verblindet (Bewertung des PFS durch BICR)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre Endpunkte (PFS gemäß BICR in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus allen Therapielinien; PFS in Arm B vs. Arm C bei Patient:innen aus der 1L)</u> Zum Vergleich des PFS zwischen den Behandlungsgruppen wurde jeweils ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Zudem wurde jeweils mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable das Hazard Ratio mit zugehörigem $100 \cdot (1 - \alpha)\%$-KI berechnet (unter Verwendung der tatsächlichen Signifikanzschwelle für die jeweilige Analyse). Die Auswertung erfolgte unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung gemäß IRT, d. h. der Seite des Tumors (links- vs. rechtsseitig) und der Anzahl vorheriger Therapielinien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (0 vs. 1 vs. ≥ 2), wobei letzterer Stratifizierungsfaktor nicht bei Auswertungen zu Patient:innen aus der 1L einbezogen wurde, da diese Auswertungen auf Basis des Randomisierungsstratums ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms erfolgten. <u>Zentrale sekundäre Endpunkte:</u> • <u>PFS gemäß BICR in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen aus der 1L</u> Die statistische Auswertung zu diesem Endpunkt erfolgt analog zu den primären PFS-Endpunkten. • <u>Sekundäre Endpunkte zum ORR (ORR gemäß BICR in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus allen Therapielinien; ORR gemäß BICR in Arm B vs. Arm C bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus der 1L; ORR gemäß BICR in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus der 1L)</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zum Vergleich der ORR zwischen den Behandlungsgruppen wird jeweils ein zweiseitiger stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test verwendet. Zudem werden jeweils unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung die Mandel-Haenszel-Schätzer der Risikodifferenz und des Odds Ratios mit den zugehörigen $100 \cdot (1 - \text{Alpha})\%$-KI berechnet (unter Verwendung der tatsächlichen Signifikanzschwelle für die jeweilige Analyse). Die verwendeten Stratifizierungsfaktoren stimmen mit der Auswertung des PFS überein. • <u>Sekundäre Endpunkte zum OS (OS in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus der 1L; OS in Arm B vs. Arm C bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus allen Therapielinien; OS in Arm B vs. Arm A bei Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H aus der 1L)</u> Die statistische Auswertung zum OS erfolgt analog zum PFS.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Unterstützende Analysen zum PFS</u> <u>Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Annahmen des stratifizierten Log-Rank-Tests und des Cox-Modells</u> 1) Um die Annahme proportionaler Hazards im Cox-Regressionsmodell zu überprüfen, wird zusätzlich zur Behandlung eine zeitabhängige Variable (Interaktion Behandlung*Zeit) in das Modell aufgenommen. Ist der zweiseitige Wald-Chi-Quadrat p-Wert des Interaktionsterms kleiner als 0,1 oder deutet eine visuelle Untersuchung des KM-Plots des PFS auf eine verzögerte Trennung der Kurven hin, werden die folgenden Analysen und potenzielle weitere explorative Analysen durchgeführt: a) Max-Combo-Tests zum Vergleich des PFS zwischen den Behandlungsgruppen b) Die Schätzung des Hazard Ratios wird für 2 getrennte Zeitabschnitte vorgenommen: Die Zeitabschnitte werden durch einen Cut-Off-Zeitpunkt definiert, wobei der optimale Cut-Off-Zeitpunkt mit Hilfe eines stratifizierten zeitabhängigen Cox-Modells mit den unabhängigen Variablen Behandlung und der Interaktion Behandlung*Zeitabschnitt berechnet wird. Der optimale Cut-Off-Punkt wird durch Untersuchung eines Rasters möglicher Cut-Off-Punkte unter Maximierung des partiellen Log-Likelihoods ermittelt. 2) Test auf qualitative Interaktion zwischen Behandlung und Strata nach der Methode von Gail und Simon <u>Bewertung der Auswirkungen potenzieller prognostischer Faktoren auf den Behandlungseffekt</u> 3) Um den Behandlungseffekt in Bezug auf mögliche Ungleichgewichte bei bekannten oder potenziellen prognostischen Faktoren zu adjustieren, wird ein multivariates Cox-Regressionsmodell verwendet. Die bei der Randomisierung verwendeten Faktoren werden dabei als Stratifizierungsfaktoren in das Modell aufgenommen. Alle zusätzlichen Faktoren werden als Kovariaten einbezogen. Zu den zu untersuchenden Baseline-Faktoren zählen: a) Alterskategorie (< 65, ≥ 65) b) Geschlecht (männlich, weiblich)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		c) ECOG-Leistungsstatus ($0, \geq 1$) d) Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (Stadium 0/I/II/III, IV) e) Lebermetastasen gemäß BICR (Ja, Nein/Nicht berichtet) f) PD-L1-Status ($\geq 1\%$, $<1\%$, nicht quantifizierbar) 4) Da die Studie nicht nach Vorliegen einer zentralen Bestätigung des MSI/MMR-Status stratifiziert ist, erfolgt eine Prüfung hinsichtlich möglicher Ungleichgewichte der Baseline-Charakteristika innerhalb der Subgruppe der Teilnehmenden mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H. Wird bei einem oder mehreren Faktoren ein ausgeprägtes Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (z. B. $\geq 10\%$ Unterschied zwischen der Häufigkeit der Behandlungsarme für ein beliebiges Niveau der kategorialen Variablen), wird ein multivariates Cox-Regressionsmodell verwendet, um einen entsprechend adjustierten Behandlungseffekt zu schätzen. Die bei der Randomisierung verwendeten Faktoren werden als Stratifizierungsfaktoren in das Modell aufgenommen, und die Faktoren, bei denen ein Ungleichgewicht festgestellt wurde, werden als Kovariaten einbezogen. <u>Bewertung der Auswirkungen der Stratifizierung</u> 5) PFS unter Verwendung von Stratifizierungsfaktoren gemäß den CRF. (Diese Analyse wird nur durchgeführt, wenn mindestens ein Stratifizierungsfaktor gemäß IRT und gemäß CRF bei mindestens 10 % der Teilnehmenden mit zentraler Bestätigung der dMMR/MSI-H in den für den betrachteten Vergleich relevanten Behandlungsarmen und Therapielinien nicht übereinstimmt.) 6) PFS unter Verwendung eines nicht-stratifizierten Log-Rank-Tests 7) PFS unter Verwendung eines nicht-stratifizierten, adjustierten Cox-Regressionsmodells; die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren werden als zusätzliche unabhängige Variablen berücksichtigt. <u>PFS unter Verwendung unterschiedlicher Definitionen</u> 8) Das PFS nach BICR wird unter Berücksichtigung der Bewertungen unter einer nachfolgenden Therapie analysiert. (Diese Definition wird von der EMA als primäre Definition betrachtet.) 9) Kreuztabelle der PFS-Bewertung gemäß BICR und der PFS-Bewertung gemäß Prüfer:in (unterteilt nach Behandlungsarm) <u>Auswertungen in Fall von Protokollverletzungen</u> 10) Falls bei einem oder einer Teilnehmenden vor einem PFS-Ereignis mindestens zwei aufeinanderfolgende Krankheitsbewertungen fehlen, wird der oder die Teilnehmende am letzten verfügbaren Bewertungsdatum vor dem PFS-Ereignis zensiert. 11) Durchführung einer Analyse, bei der eine unvollständige Nachbeobachtung (<i>lost to follow-up</i>), ungeachtet der Gründe, bei progressionsfreien Teilnehmenden als Ereignis zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumorbewertung gewertet wird. (Diese Analyse wird nur durchgeführt, wenn mindestens 10 % der progressionsfreien Teilnehmenden eine unvollständige Beobachtung aufweisen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Subgruppenanalysen zum PFS:</u> Um den Einfluss von Baseline- und demografischen Merkmalen auf den Behandlungseffekt zu untersuchen werden Subgruppenanalysen für folgende Merkmale vorgenommen: • Alterskategorien (< 65, ≥ 65 bis < 75, ≥ 75 bis < 85, ≥ 85, ≥ 75, ≥ 65) • Geschlecht (Männlich, Weiblich) • Abstammung (Weiß, Schwarz oder afroamerikanisch, Asiatisch, Andere) • Ethnizität (Hispanisch/Latino, Nicht Hispanisch/Latino) • Region (USA/Kanada/Europa, Asien, Rest der Welt) • ECOG-Performance-Status (0, 1) • Tabakkonsum (Ja, Nein, Nicht berichtet) • Alkoholkonsum (Ja, Nein, Nicht berichtet) • Tumorstadium bei Erstdiagnose (Stadium 0, I, II, III, IV) • Zelltyp (Adenokarzinom, Anderer Typ) • Lage des Tumors (Zökum, Kolon aufsteigend, Kolon quer, Kolon absteigend, Sigma, Rektum/Rektosigmoidaler Übergang, Unbekannt) • Seite des Tumors (gemäß IRT) (linksseitig, rechtsseitig) • Anzahl der vorherigen Therapielinien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (gemäß IRT) (0, 1, ≥ 2) • Zeit von initialer Diagnose bis Randomisierung (< 1 Jahr, ≥ 1 bis < 3 Jahre, ≥ 3 Jahre) • Lebermetastasen gemäß BICR (Ja, Nein, Nicht berichtet) • Lungenmetastasen gemäß BICR (Ja, Nein, Nicht berichtet) • Peritoneale Metastasen gemäß BICR (Ja, Nein, Nicht berichtet) • PD-L1-Status (≥ 1%, < 1 %, Nicht quantifizierbar) • MMR-Testergebnisse nach zentraler Testung (dMMR, pMMR, Nicht verfügbar) • MMR-Testergebnisse nach lokaler Testung (dMMR, pMMR, Nicht verfügbar) • MSI-Testergebnisse nach zentraler Testung (MSI-H, MSS, Nicht verfügbar) • MSI-Testergebnisse nach lokaler Testung (MSI-H, MSI-L/MSS, Nicht bewertbar, Nicht getestet) • BRAF/KRAS/NRAS-Mutationsstatus (BRAF/KRAS/NRAS allesamt Wildtyp, BRAF mutiert, KRAS oder NRAS mutiert, BRAF und KRAS/NRAS mutiert, Unbekannt) • Lynch-Syndrom (Ja, Nein, Unbekannt) • Vorangegangene Resektion (Ja, Nein) • Vorangegangene Radiotherapie (Ja, Nein) Für jede der oben aufgeführten Subgruppen werden die nicht stratifizierten Hazard Ratios mit den zugehörigen 95%-KI im Rahmen von Forest-Plots dargestellt. Mediane und Hazard Ratios für Subgruppen mit weniger als 10 Teilnehmenden werden nicht berichtet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert: - Arm A (Nivolumab-Monotherapie): N = 353 (davon n = 201 in 1L) - Arm B (Nivolumab + Ipilimumab): N = 354 (davon n = 202 in 1L) - Arm C (Chemotherapie): N = 132 (davon n = 101 in 1L) b) Behandelt: - Arm A (Nivolumab-Monotherapie): N = 351 (separate Angabe zur 1L bislang nicht verfügbar) - Arm B (Nivolumab + Ipilimumab): N = 352 (davon n = 200 in 1L) - Arm C (Chemotherapie): N = 115 (davon n = 88 in 1L) c) Auswertung der primären Endpunkte Vergleich des PFS zwischen Arm B und C in 1L-Patient:innen mit zentral bestätigter MSI-H/dMMR : - Arm B (Nivolumab + Ipilimumab): N = 171 in 1L - Arm C (Chemotherapie): N = 84 in 1L Vergleich des PFS zwischen Arm B und A in Patient:innen mit zentral bestätigter MSI-H/dMMR aus allen Therapielinien: - Arm A (Nivolumab-Monotherapie): N = 286 - Arm B (Nivolumab + Ipilimumab): N = 296 Die Zahl der 1L-Patient:innen bezieht sich jeweils auf die zur Stratifizierung der Randomisierung genutzten Angaben aus dem IRT.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: August 2019 Studienende: Nicht zutreffend (laufende Studie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend (laufende Studie)
a: nach CONSORT 2010. 1L: Erstlinie; BICR: <i>Blinded Independent Central Review</i> ; BMS: Bristol Myers Squibb; BRAF: v-Raf murines Sarkoma virales Onkogen Homolog B1; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; CT: Computertomografie; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; DPD: Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; FOLFIRI: Folinsäure in Kombination mit Fluorouracil und Irinotecan; HCG: Humanes Choriongonadotropin; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; I-O: Immunonkologisch; i. v.: intravenös; IRB: <i>Institutional Review Board</i> ; IRT: <i>Interactive Response Technology</i> ; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; KRAS: <i>Kirsten rat sarcome</i> Proto-Onkogen Homolog; mFOLFOX6: Folinsäure in Kombination mit Fluorouracil und Oxaliplatin; MMR: Mismatch-Reparatur; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität; MSI-L: Niedrige Mikrosatelliteninstabilität; MRT: Magnetresonanztomografie; MSS: Stabiler Mikrosatellitenstatus; NRAS: <i>Neuroblastoma RAS Viral (V-Ras) Oncogene Homolog</i> ; ORR: Objektive Ansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PD-(L)1: <i>Programmed death (ligand) 1</i> ; PFS: Progressionsfreies Überleben; pMMR: Funktionale Mismatch-Reparatur; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); ULN: <i>Upper limit of normal</i>		

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

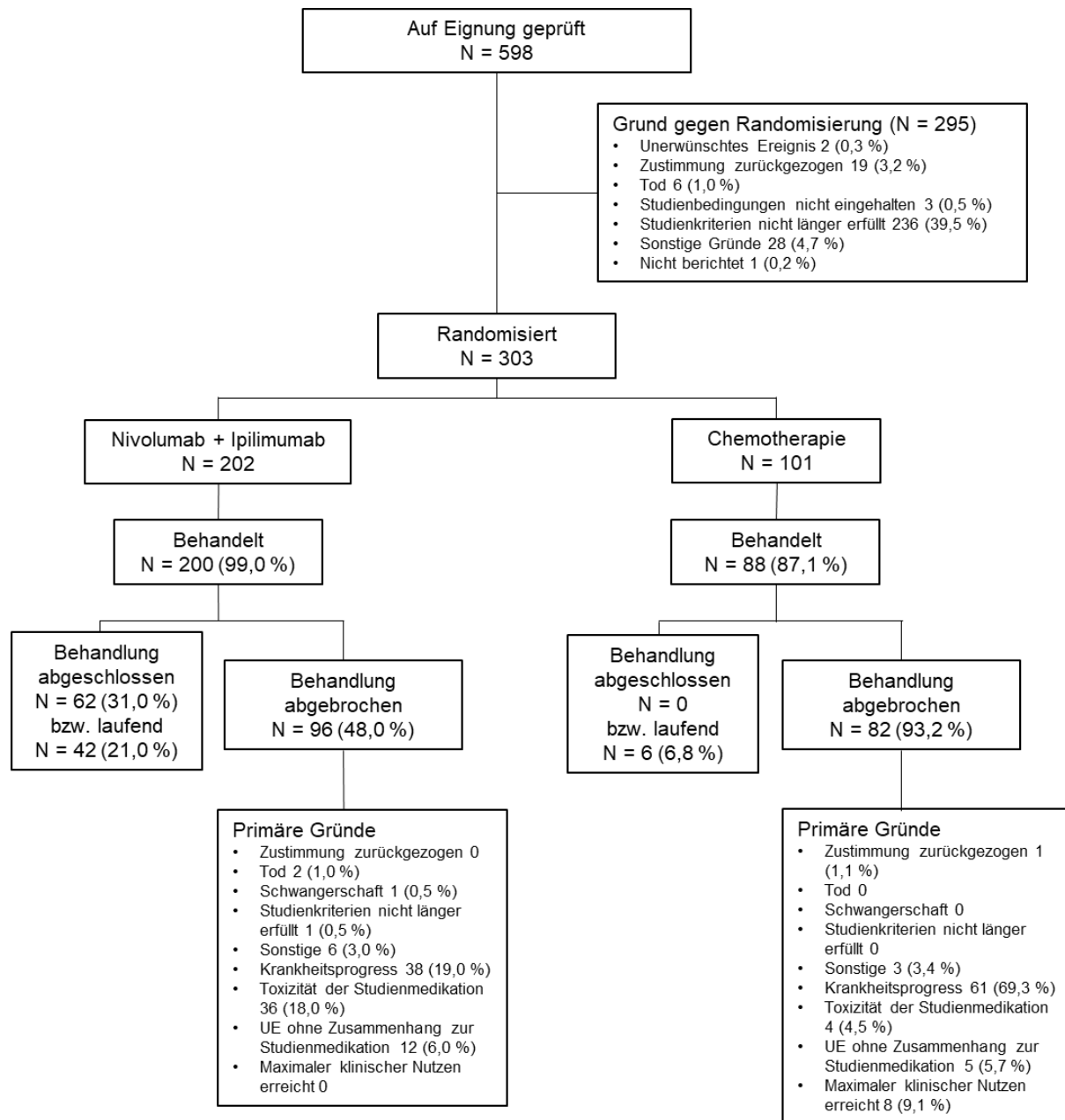


Abbildung 4-43 (Anhang): Patient:innenfluss in der Studie CA209-8HW (1L-Patient:innen aus Arm B und C), 1. Datenschnitt vom 12. Oktober 2023

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. Quellspezifische 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 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-8HW

Studie: CA209-8HW

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)	8HW

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:

Die Studie CA209-8HW ist eine randomisierte und offene Phase-III-Studie mit drei Behandlungsarmen: Nivolumab-Monotherapie (Arm A), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm B) und Chemotherapie (Arm C).

Die Randomisierung der Patient:innen auf die Studienarme A, B und C erfolgte im Verhältnis 2:2:1 und stratifiziert nach Anzahl vorheriger Therapielinien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (0 vs. 1 vs. ≥ 2) und Seite des Tumors (links- vs. rechtsseitig).

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:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer interaktiven Antworttechnologie (IRT) durchgeführt, so dass die Randomisierungssequenz verdeckt blieb.

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 Prüffärzt:innen waren während der Studie gegenüber der Behandlung nicht 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 Prüffärzt:innen waren während der Studie gegenüber der Behandlung nicht 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:

Trotz des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Die nicht vorhandene Verblindung wird entsprechend bei den Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte berücksichtigt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung zu Todesfällen erfolgte auf Basis der behandelten Patient:innen. Wie viele der randomisierten, aber nicht behandelten Patient:innen (2 Patient:innen im Chemotherapie-Arm und 13 Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm) verstorben sind, ist nicht bekannt, solange die Auswertung des Gesamtüberlebens noch aussteht. Die Nichtberücksichtigung dieser Patient:innen beeinflusst das Verzerrungspotenzial im vorliegenden Fall jedoch nicht im relevanten Maß, da sich das Gesamtbild der Ergebnisse selbst im Extremfall nicht relevant verändern würde. Die zusätzliche Auswertung zum PFS wurde dagegen dem ITT-Prinzip entsprechend auf Basis aller randomisierten 1L-Patient:innen durchgeführt (mit Ausnahme der Sensitivitätsanalyse zum PFS, bei der nur Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H berücksichtigt wurden).

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 ☐ neinAngaben 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:

Die fehlende Verblindung der Endpunkterhebenden stellt für den Endpunkt Mortalität keinen Verzerrungsaspekt dar, da der Tod ein eindeutiges, objektiv erfassbares Ereignis darstellt. Auch für die zusätzlich dargestellten Auswertungen zum PFS führt das offene Studiendesign aufgrund der verblindeten Bewertung gemäß BICR nicht zu einer erhöhten Verzerrung. Die Auswertung zu Todesfällen erfolgte auf Basis der behandelten Patient:innen. Wie viele der randomisierten, aber nicht behandelten Patient:innen (2 Patient:innen im Chemotherapie-Arm und 13 Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm) verstorben sind, ist nicht bekannt, solange die Auswertung des Gesamtüberlebens noch aussteht. Die Nichtberücksichtigung dieser Patient:innen beeinflusst das Verzerrungspotenzial im vorliegenden Fall jedoch nicht im relevanten Maß, da sich das Gesamtbild der Ergebnisse selbst im Extremfall nicht relevant verändern würde. Die zusätzliche Auswertung zum PFS wurde dem ITT-Prinzip entsprechend auf Basis aller randomisierten 1L-Patient:innen durchgeführt (mit Ausnahme der Sensitivitätsanalyse zum PFS, bei der nur Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR/MSI-H berücksichtigt wurden).

Bis zum vorliegenden Datenschnitt hatten 22,3 % der Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm und 68,3 % der Patient:innen im Chemotherapie-Arm (einschließlich Crossover der Patient:innen im Chemotherapie-Arm) eine nachfolgende Krebstherapie erhalten. Im Nivo+Ipi-Arm waren Chemotherapeutika die häufigsten Wirkstoffe der Folgetherapie, insbesondere Fluorouracil (12,4 %), Oxaliplatin (9,9 %) und Irinotecan (8,9 %), sowie Bevacizumab (7,4 %). Im Chemotherapie-Arm stellte die Crossover-Therapie mit Nivo+Ipi (44,6 %) die häufigste Folgetherapie dar, gefolgt von den Wirkstoffen Pembrolizumab (14,9 %), Bevacizumab (6,9 %), Fluorouracil (5,0 %), Oxaliplatin (5,0 %) und Irinotecan (5,0 %). Die eingesetzten Folgetherapien – insbesondere der sehr häufige Einsatz von Immuntherapien (Nivo+Ipi oder Pembrolizumab) im Chemotherapie-Arm – spricht für eine adäquate Versorgung und steht in Einklang mit der erwarteten Behandlungsrealität entsprechender Patient:innen in Deutschland, so dass hierin kein verzerrender Aspekt gesehen wird. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial ist daher insgesamt als niedrig anzusehen.

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:

Der Anteil der Patient:innen, die aufgrund fehlender Werte nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten, unterscheidet sich zwischen den Studienarmen und weist insgesamt eine relevante Größenordnung auf.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie CA209-8HW waren die Patient:innen nicht verblindet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung der EQ-5D-VAS durch die Patient:innen hatte. Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population der 1L-Patient:innen, wobei aufgrund fehlender Werte, insbesondere im Chemotherapie-Arm, ein relevanter Anteil der Patient:innen in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung und der unterschiedlich hohen Anteile an fehlenden Patient:innen als hoch eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30**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:

Der Anteil der Patient:innen, die aufgrund fehlender Werte nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten, unterscheidet sich zwischen den Studienarmen und weist insgesamt eine relevante Größenordnung auf.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie CA209-8HW waren die Patient:innen nicht verblindet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung des EORTC QLQ-C30 durch die Patient:innen hatte. Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population, wobei aufgrund fehlender Werte, insbesondere im Chemotherapie-Arm, ein relevanter Anteil der Patient:innen in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung und der unterschiedlich hohen Anteile an fehlenden Patient:innen als hoch eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik gemäß EORTC QLQ-CR29**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:

Der Anteil der Patient:innen, die aufgrund fehlender Werte nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten, unterscheidet sich zwischen den Studienarmen und weist insgesamt eine relevante Größenordnung auf.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie CA209-8HW waren die Patient:innen nicht verblindet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung des EORTC QLQ-CR29 durch die Patient:innen hatte. Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population, wobei aufgrund fehlender Werte, insbesondere im Chemotherapie-Arm, ein relevanter Anteil der Patient:innen in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung und der unterschiedlich hohen Anteile an fehlenden Patient:innen als hoch eingestuft.

Endpunkt: Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30**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:

Der Anteil der Patient:innen, die aufgrund fehlender Werte nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten, unterscheidet sich zwischen den Studienarmen und weist insgesamt eine relevante Größenordnung auf.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie CA209-8HW waren die Patient:innen nicht verblindet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung des EORTC QLQ-C30 durch die Patient:innen hatte. Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population, wobei aufgrund fehlender Werte, insbesondere im Chemotherapie-Arm, ein relevanter Anteil der Patient:innen in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung und der unterschiedlich hohen Anteile an fehlenden Patient:innen als hoch eingestuft.

Endpunkt: Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-CR29**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Anteil der Patient:innen, die aufgrund fehlender Werte nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten, unterscheidet sich zwischen den Studienarmen und weist insgesamt eine relevante Größenordnung auf.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie CA209-8HW waren die Patient:innen nicht verblindet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf die Bewertung des EORTC QLQ-CR29 durch die Patient:innen hatte. Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population, wobei aufgrund fehlender Werte, insbesondere im Chemotherapie-Arm, ein relevanter Anteil der Patient:innen in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung und der unterschiedlich hohen Anteile an fehlenden Patient:innen als hoch eingestuft.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Analyse erfolgte auf Basis der behandelten Patient:innen (entsprechend 99,0 % der randomisierten Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm und 87,1 % der randomisierten Patient:innen im Chemotherapie-Arm). Der Ausschluss der nicht behandelten Patient:innen ist in der Tatsache begründet, dass bei diesen Patient:innen keine relevanten Ereignisse zur Bewertung des Sicherheitsprofils auftreten konnten.

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:

Es liegen Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig**☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie CA209-8HW waren weder die Patient:innen noch die Prüfarzt:innen verblindet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen verzerrenden Einfluss auf Erfassung und Kategorisierung der UE hatte, wenngleich dies für schwere und schwerwiegende UE aufgrund der objektiven Kriterien für diese Ereignisse als unwahrscheinlich betrachtet wird. Die Analyse erfolgte auf Basis der behandelten Patient:innen (entsprechend 99,0 % der randomisierten Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm und 87,1 % der randomisierten Patient:innen im Chemotherapie-Arm). Der Ausschluss der nicht behandelten Patient:innen ist in der Tatsache begründet, dass bei diesen Patient:innen keine relevanten Ereignisse zur Bewertung des Sicherheitsprofils auftreten konnten. Darüber hinaus ist zu beachten, dass UE nur bis 30 Tage nach der letzten Dosis berücksichtigt wurden und sich die mediane Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen erkennbar unterscheidet (13,2 Monate gegenüber 5,4 Monaten; siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial beim vorliegenden Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Für schwere UE und schwerwiegende UE kann ggf. von einem reduzierten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, da diesen Ergebnissen objektive Kriterien zugrunde liegen.

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.

- 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:
